



Espacenet

Bibliographic data: JP 2002516706 (A)

ENDOVASCULAR THIN FILM DEVICES AND METHODS FOR TREATING AND PREVENTING STROKE

Publication date: 2002-06-11

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:
 - **International:** A61B17/12; A61F2/06; A61F2/82; A61F2/88; A61B17/00; A61F2/02; (IPC1-7): A61F2/06
 - **European:** A61B17/12P; A61F2/82; A61F2/88

Application number: JP20000551694T 19990604

Priority number (s): US19980067968P 19980604; US19980103575P 19981009; WO1999US12444 19990604

Also published as:

- WO 9962432 (A1)
- EP 1082072 (A1)
- CA 2334223 (A1)
- CA 2334223 (C)
- AU 4332099 (A)
- more

Abstract not available for JP 2002516706 (A)

Abstract of corresponding document: WO 9962432 (A1)

Devices for excluding aneurysms and treating atherosclerotic disease, for intra-aneurysmal occlusion, and devices for preventing distal emboli. The devices are generally pliable and collapsible thin film devices which can be delivered via a microcatheter into the desired location where they are deployed and undergo either a shape memory phase transformation or in situ polymerization to assume the stable configuration of a permanent endoluminal prosthesis. Prior to being caused to assume their final shape, the devices remain soft, collapsible and pliable to ensure atraumatic delivery through the vascular system. Upon reaching the endoluminal defect in the vessel, the device is extruded from the microcatheter. Devices are also provided for retrieving clots.

Last updated: 26.04.2011 Worldwide Database 5.7.23; 92p

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-516706
(P2002-516706A)

(43) 公表日 平成14年6月11日 (2002.6.11)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

データベース (参考)

A 6 1 F 2/06

A 6 1 F 2/06

4 C 0 9 7

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 78 頁)

(21) 出願番号 特願2000-551694(P2000-551694)
 (86) (22) 出願日 平成11年6月4日 (1999.6.4)
 (85) 優先文提出日 平成12年12月4日 (2000.12.4)
 (86) 国際出願番号 PCT/US99/12444
 (87) 国際公開番号 WO99/62432
 (87) 国際公開日 平成11年12月9日 (1999.12.9)
 (31) 優先権主張番号 60/087,968
 (32) 優先日 平成10年6月4日 (1998.6.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/103,575
 (32) 優先日 平成10年10月9日 (1998.10.9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

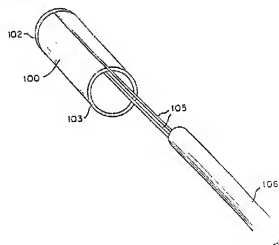
(71) 出願人 ニューヨーク・ユニバーシティ
 New York University
 アメリカ合衆国 10012 ニューヨーク、
 ニューヨーク、ワシントン・スクエア・サ
 ウス 70
 (72) 発明者 ボゼ, アラニ
 アメリカ合衆国 ニューヨーク 10007,
 ニューヨーク, デュアン ストリート
 105, アパートメント 41エイチ
 (74) 代理人 弁理士 舟橋 榮子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血管内導管デバイスおよびストロークの予防治療法

(57) 【要約】

動脈瘤を除去し、動脈瘤内閉塞をするアテロ動脈硬化症を治療するデバイス、および末梢血栓を抑制するデバイス。デバイスは一般に柔軟で折りたためる薄膜デバイスであり、マイクロカテーテルを通して所望の位置に供給でき、それらはそこで配備され形状記憶相転移またはそのまま重合化をうけ、永久の管腔内プロテーゼの安定した形状をとる。それらの最終形状をとる前に、デバイスは柔らかい、折りたためる柔軟なままで、管系を通じて非外傷性供給を確保する。管内の管腔内欠陥に達すると、デバイスはマイクロカテーテルから押出される。デバイスはまた血塊を回収するために供給される。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薄膜形状記憶合金または生体適合性エンベロープにおおわれた触媒とモノマーの混合物からなる群から選択された物質から作られた薄膜スリーブからなる血管内薄膜デバイス；

前記薄膜スリーブは隣接する折りたためるリング、および任意に取り外せる供給プラットフォームに形成された末端の折りたためるリングによって結合され；

前記薄膜スリーブは任意に部分的にまたは完全に窓がありおよび／または区分され、区分は直線、らせん、または二重らせんである。

【請求項 2】スリーブが Y 字形である、請求項 1 記載の血管内薄膜スリーブ。

【請求項 3】任意のロッキングタブをもつ回転スリーブ形状である請求項 1 記載の血管内薄膜スリーブ。

【請求項 4】少なくとも 1 のリングをもつ部分スリーブの形状であり、1 以上のリングがあり、リングは任意に重なる形状である、請求項 1 記載の血管内薄膜スリーブ。

【請求項 5】隣接する折りたためるリングまたはパラシュート形状での複合的取付け支柱に取付けた窓のある閉鎖スリーブの形状である請求項 1 記載の血管内薄膜スリーブ。

【請求項 6】任意の一方バルブをもつ漏斗形状を作るように末端の折りたためるリングが隣接する折りたためるリングよりも直径が大きい請求項 1 記載の血管内薄膜スリーブ。

【請求項 7】単一膜または複合的重なり合う膜からなる半球体；および隣接する固体膜および末端の窓のある膜をもつ薄膜球体からなる群から選択される形状の薄膜動脈瘤閉塞デバイス；

前記薄膜動脈瘤デバイスが固体または中空である供給プラットフォームをもつ。

【請求項 8】供給プラットフォームが中空であり供給プラットフォームが任意の一方バルブ機構をもつ請求項 7 記載の薄膜動脈瘤閉塞デバイス。

【請求項 9】形状記憶合金薄膜デバイスの発動が供給系内の低温流体の注入によって制御される請求項 1 - 8 いずれか 1 記載の薄膜動脈瘤閉塞デバイス。

【請求項 10】動脈瘤内の請求項 1-9 のいずれか 1 記載のデバイスを配備することからなる動脈瘤に罹った患者の虚血および出血ストロークを治療および防止する方法。

【請求項 11】動脈瘤が頭蓋内循環にある請求項 10 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

関連する出願

本出願は1998年6月4日に出願した米国仮出願60/087,968、および1998年10月9日に提出した60/103,575に関し、全体の内容はここに参考文献として組み込まれる。

技術分野

本発明はストローク、脳内の血管の血塊による虚血ストロークまたは動脈瘤蜘蛛膜下出血による出血性ストロークを含む、を治療および予防するために用いられる血管内薄膜デバイスに関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

脳血管の病気はUSAでは三番目の死亡原因、不具原因の病気である。ストロークは年間50万人に影響を与える。この結果年間15万人のストローク関連の死亡者、300万人以上がストローク生存者である (Wieber et al., Stroke, 23:10, 1992)。社会のコストは、健康管理の消費および生産性のロスを含め、年間300億ドル以上である。頭蓋内の動脈の血栓-栓塞閉塞となり、虚血ストロークおよび頭蓋内動脈瘤となり、出血ストロークとなる神経血管疾患は、ストローク関連疾患および死亡率に主として貢献する。心臓血管の疾病と比べ、神経血管疾患の血管内治療は歴史的にも大脳血管への安全な接近を流出物によって制限されていた。デジタルな引き算の血管造影法の過去10年間の進歩およびマイクロカテテルおよびマイクロガイドワイヤ法は最小限の侵入神経血管内治療の範囲をかなり広げた。今日、種々の圧倒する神経血管疾患の経皮的血管内治療のためのカテテルによる方法の緊急性がある。

最近の臨床データは頭蓋内動脈の急性閉塞の患者が頭蓋内血塊を迅速に除去すると回復率がよいことを示唆している。現在まで、頭蓋内の血塊の除去は抗凝集および血栓溶解によって行われてきた。この血塊除去には欠点がある。まず、多くの患者の血塊組成物は血栓溶解用のTPAまたはウロキナーゼを使用できない。

第二に血塊の溶解に成功しても、末端の血管床内の出血の問題が患者の抗凝集状態によって劇的に大きくなり同時に血液溶解剤およびヘパリンの投与前に再逆流する。第三に、溶解により血塊を除去すると血管内に小血塊が末端を栓塞し、それは末端の小動脈であり、隣接する器官の副循環の助けもない。これらの欠点のため、理想的な血塊除去系は患者の凝集カスケードの前壊なして頭蓋内器官からの血塊を機械的に除去していた。

末梢および冠状アテローム性動脈硬化症血管疾病、経皮transluminal血管形成（PTA）、通常は経皮評価配置と組合わせて、外科的血管移植に二者択一である（Mayberg et al., JAMA, 226:3289-3294, 1991; Moire et al., Stroke, 26:188-201, 1995）。

【 0 0 0 3 】

【 課題を解決するための手段 】

本発明の目的は従来の前記欠点を解決することである。

本発明の他の目的は脈管構造を含め身体のいずれにも使用する薄膜デバイスを提供することである。

本発明の別の目的は虚血および出血ストロークを治療予防する方法と装置を提供することである。

本発明の別の目的は頭蓋内循環の動脈瘤のための血管内治療用ブラットホームを提供することである。

本発明の血管内循環の動脈瘤の弱い領域を安全に永久に除外し、これにより初期または再発の動脈瘤の蜘蛛膜下出血を予防する方法を提供することである。

さらに本発明の目的はスパッターした形状記憶薄膜から作られた血管内薄膜デバイスを提供することである。

本発明の別の目的は生物学的適合性薄膜におおわれた光活性モノマーから作られた血管内薄膜デバイスを提供することである。

さらに本発明の目的は身体内の任意の器官に開放性を復帰させる薄膜デバイスを提供することである。

本発明によれば、いくつかのタイプの薄膜は血管、気管、食道等の欠失治療し、特に虚欠または出血ストロークを治療予防するために用いられる：

1、虚欠ストロークの急性病の治療のための血塊回収。

2、動脈瘤を除去し atherosclerotic 病を治療する頭蓋内評価のためのデバイスのブラットホーム。これらのデバイスは複数の管腔内スリーブと広く呼ばれる。管腔内スリーブは側壁動脈瘤、紡錘状の動脈瘤、および切開動脈瘤を治療するために最適である。スリーブは患者の器官内の動脈瘤拡張の外側にあり、患者の器官の管腔を再生する間に循環系から排除する。スリーブはまた身体他の場所、例えば気管、結腸等で用いられる。

1 実施例では、等角のスリーブは循環系から動脈瘤を排除するように動脈瘤の外側に置かれる。スリーブは親器官に置かれる。スリーブは任意に窓がある。スリーブは器官内に曲部の周りに配置しやすく区切られる。セグメントの間の取付け部は直線またはらせん形態でもよい。1 実施例では薄膜スリーブはまた瘻状分岐動脈瘤を治療するため分岐できる。

管腔内スリーブの他の実施例は薄膜が任意の連結するタブをもつ巻いた薄膜シートの形状であり、任意の窓をもつ。任意の窓は器官をほぼ完全に覆う形であり、または器官壁を最少または選択的に覆い、動脈瘤の首のみを覆うようにする。このデザインは血管壁の管腔内再生を与えるための血管内の展開する状態であり、巻かれていない数層の重なりとなるように、複数の覆いをする層をもつ固く巻いたスリーブから有利に広げられる。またスリーブは重なったリング形状であり、任意に窓がある。

3、数例の実施例による内動脈瘤閉塞のための湯間内薄膜デバイスのブラットホーム。

これらのデバイスは嚙状分岐動脈瘤の治療に適し、逆さにした傘状の薄膜半球体と薄膜漏斗を含む。薄膜半球体は単一膜または一連の重なりあった膜からなる。他の実施例では、薄膜動脈瘤閉塞デバイスは動脈瘤内におくように球体または指円の形である。球体の隣接する半分は動脈瘤を覆い、動脈瘤の首を閉塞づるように固体膜である。しかし、球体の末端の半分は大きく窓があり、そこを複数の動脈瘤閉塞デバイス、ポリマー、コイル、ヒドロゲル等が通過できる。この方法でコイルまたはヒドロゲルは内動脈瘤球体の窓を通過し、薄膜内動脈瘤デバイスを動脈瘤管腔内に固定することができる。

本発明の血管内薄膜デバイス全部は動脈瘤内に配備され影響をうけていない視器官を残す。これら血管内薄膜デバイスは中空供給ガイドアセンブリまたは固体供給ガイドアセンブリによって配備できる。中空供給ガイドアセンブリを覆う実施例では、中空供給ガイドワイヤまたはガイドカテーテルはその末端で一方向バルブをもつことができる。これは体積充填デバイス、ポリマーまたはヒドロゲルまたはコイルを導入するが、バルブの一方向性により動脈瘤内にヒドロゲルまたはポリマーのこれらコイルを取出す。動脈瘤デバイスの全部は、スリーブのような動脈瘤外デバイス、または漏斗、半球体、または球体のような動脈瘤内デバイスは共に管腔内移植体として働く分離できるデバイスである。追加の実施例では、それらはまた膵管内治療中に改造する動脈瘤首用の非移植デバイスとしても働く。

4. また器官内のantegrade流を維持する間に末端栓塞を防止する膵管内薄膜デバイスを提供する。

【0004】

【発明の実施の形態】

頭蓋内評価デバイス

本発明の1実施例では、管腔内等角スリーブは柔軟な折り曲げられるデバイスであり、マイクロカテーテルを介して頭蓋内循環系に供給され、形状記憶相転移またはインヴィグヴォ重合化を受け、永久管腔内プロテーゼの安定な形状をとる。不活性状態ではスリーブは柔らかく、折り曲げられ、柔軟で、くぼんだ頸動脈の曲がりくねったカーブを通して非外傷性の供給を確保する。動脈瘤部位で管腔内欠陥に達すると、管腔内等角スリーブはマイクロカテーテルから外される。形状記憶特性をもつ生物学的適合性薄膜は血管管腔内に配備され、折り畳み予定された直径と長さの低断面の円筒形をとる。あるいは、巨大分子前駆体を含む生物学的適合性薄膜エンベロープは血管管腔内に配備され予定された直径と長さの低断面の円筒形をとる。軟らかで柔軟なスリーブは器官のカーブに従うように分けられその管腔の輪郭と同じにする。大きさは紡錘状の全長または嚢状動脈瘤または切開する動脈瘤の全体を基に正確に覆うように選択される。配備の際には、選択的血管造影法を行い頭蓋内循環形から動脈瘤が十分に排除される。管腔内スリーブ

の位置が不十分な場合には、折りたためるプロテーゼ法はマイクロカテーテル供給系に引っ込ませて除去せきる。正確に配置後、等角スリーブは活性化しおよび／または引き離される。

本発明の管腔内等角スリーブはそのままブッシュからの管腔内等角デバイスを構成することにより形成され、適用した刺激の回数として2つの特定の予定された形の間で繰り返し形状の変形を受けられる。また、本発明の管腔内等角スリーブはそのまま適当なポリマー形成網状組織または前駆体の重合化により形成される。重合化は、そのまま前駆体を重合化するために用いられる重合化開始剤の任意他のタイプ、熱、光、触媒、電場、磁場、音波エネルギーによって、任意組み合わせで適当な重合化開始剤によって開始される。

動脈瘤内閉塞デバイス

他の実施例では、管腔内薄膜デバイスは管腔内等角漏斗の形である。漏斗は、形状記憶特性をもつ折りたためる生物学的適合性薄膜からなり、マイクロカテーテルから押出す際に、動脈瘤穴を塞ぐ動脈管腔内に折りたたまれない。漏斗形状はその末端直径が動脈瘤首よりも大きく、任意の方向バルブでさらに小さい隣接する穴に先細にして、充填物質を、配備した状態で管腔底に入れることができる。充填物質は重合化物質、ヒドロゲル、または金属コイルデバイスを含む。これらデバイスは機械的に動脈瘤内に配備され、または導入するガイドワイヤアセンブリを介して遠隔操作により発射させ、これにより動脈瘤内を充填し漏斗膜に放射状の引っ張りを与えて動脈瘤底で漏斗を固定させ、動脈瘤内または底から動かないようにする。

他の実施例では、血管内薄膜デバイスはガイドワイヤアセンブリを導入する固体に取付けた単一の膜からなる半球体または傘状のドームである。さらに他の実施例では、血管内薄膜デバイスは球体の隣接する半分が単一膜の窓のないドームであり、球体の末端の半分が窓が多いドームである。末端の半球体内の窓は動脈瘤積充填物質が自由に動脈瘤閉塞球体を通過させ、これにより、動脈瘤ドームに対し配置して、球形または楕円形の血管内薄膜デバイスを放射状に引っ張ることによって、動脈瘤首と底に血管内薄膜デバイスを取付ける。動脈瘤容積充填物質は形状記憶物質であり、半球形デバイスまたは球形または楕円形デバイスのドー

ムの凹面内に組み込まれる。この形状記憶物質は引き金となる相転移を受け、動脈瘤体積を充填するように広げ、これにより、薄膜デバイスに放射状の引っ張りを加えて、動脈瘤内または底から動かないようにして、漏斗または球形を、動脈瘤底に取付ける。

他の実施例では、動脈瘤内薄膜デバイスは分離した折りたためる成分膜からなり、導入するマイクロカテーテルの動脈瘤から押出され、開花する蕾の形をとる。引き金となった相転移を受け、動脈瘤体積を充填するように広げられる形状記憶物質は、おしべに似た花の蕾の窪みに組み込まれるときには、デバイスは固体の導入ガイドワイヤアセンブリに取付けられる。このデバイスは引き金となる相転移を受けて、動脈体積を充填するように広がり、これによって、漏斗膜に放射状引っ張りを加えて動脈瘤底に漏斗を取付け、したがって動脈瘤内または底から動かないようにする。

あるいは、デバイスは中空ガイドワイヤまたはガイドカテーテルアセンブリに取付けられ、デバイスを配備した後、動脈の内容積を中空ガイドワイヤによって接近し充填物質で充填する。接近は一方向バルブで制限される。これは動脈瘤容積を充填するがバルブの一方向の性質により動脈瘤の容積充填物質を含む。種々の充填物質を用いることができ、例えば、形状記憶物質、重合化合物質、ヒドロゲル、コイル、または他の物質または出刃しうを用い、管腔容積を充填しこれにより漏斗膜に放射状引っ張りを加えて動脈瘤底に漏斗を取付け、したがって管腔内または底から動かないようにする。

デバイスを形成する薄膜は、形状記憶物質の超弾性によって力を誘発する変形によってそれ自体が折りたたまれる。デバイスはカテーテルから押出して配備され、これにより力を除き、その奇形でない形状に復帰する。または、物質の二重形状記憶の性質を用いて、形状変形を誘発するように引き金となる刺激を与える。デバイスの配備後、動脈瘤の内体積を充填する前に、デバイスをカテーテルに引っ込めて、デバイスの大きさや形状特性が局所の血管構造に適さない場合は患者から除去する。

隣接する穴がある動脈または血管枝の逆流を妨げるスリーブを置いて生じる周囲の管腔内ライニングがある場合には、管腔内スリーブは窓を開ける。窓を開ける

と動脈瘤管腔に近接する穴をあけた動脈に血液が流れる。

動脈瘤が管分岐にあるとき、複数の変更の管腔内等角スリーブを用いて治療される。本発明の1実施例で管腔内等角スリーブはY形状である。あるいは、管腔内等角スリーブは漏斗状である。

本発明のために、「血管内薄膜デバイス」の語は、動脈瘤またはこれに関連した管の形状に関係なく動脈瘤を治療するために用いられる管腔内等角スリーブ形状記憶またはそのまま重合化デバイスのすべてを意味する。

さらに別の本発明の実施例は、形状記憶または光重合化コイルが血管内閉塞デバイスとして用いられることである。

【0005】

【実施例】

本発明は脳内の血管に血栓によって生じる虚血ストローク、または動脈瘤蜘蛛膜下出血により生じる出血ストロークくも膜下を含む、ストロークを治療または予防するための血管内薄膜デバイスを提供する。これらデバイスはまた、例えば気管、食道、結腸、および頭蓋外管等の他の身体の領域を治療し、開通性を復帰させるために用いられる。

本発明による血管内薄膜デバイスは、虚血および出血ストロークを治療するため種々の形態で製造される。

薄膜デバイスは管腔内スリーブの形であり、側壁動脈瘤、管腔内再構成によってアテローム性動脈硬化症の焦点領域、ならびに穴切開および紡錘状動脈瘤を治療する。薄膜スリーブは形状記憶合金、またはモノマーおよび生物学的適合性エンベロープに入れた触媒混合物の薄膜から構成できる。薄膜スリーブは任意の分離できる供給プラットフォームに限られた隣接する末端の折り畳みできるリングによって連結される。

薄層スリーブは管カーブに沿って廃しを改善するように区分される。区分内アタッチメント形状は最適に局部血管構造に合うようにする。アタッチメントの形状は直線、らせん、または二重らせんアタッチメントを含む。

薄層スリーブは分岐囊状動脈瘤を治療するためにY形である。または、薄膜スリーブは任意のロッキングタブをもつ巻いたスリーブ形状である。

薄膜スリーブは部分的スリーブであり、1以上のリングをもつ。リングは開放または部分的に覆った形状である。部分的なスリーブは親管の動脈瘤胃腔地の穴に位置するように動脈瘤を閉じた動脈瘤の首の表面にある。リングは親管内のデバイスを確保する。

上記スリーブの形状はすべて窓をあけ、部分的に窓をあけ、または完全に窓を開けられる。

薄膜スリーブは隣接する折りたためるリングに接合した窓をあけた閉鎖スリーブとして構成でき、末端塞栓防止デバイスを作る。閉鎖したスリーブ形状は隣接する折り畳みできるリングまたは複合アタッチメント支柱によって血塊を回復するパラシュート形状で制限される。

他の形状では、末端の折りたためるリングは隣接する折りたためるリングよりも直径がかなり大きく、漏斗形をつくる。この形状は動脈瘤内閉塞によって分岐囊状動脈瘤を治療できる。隣接するリングからの流れは一方向バルブで制御されコイル、ポリマー、およびヒドロゲルを含む種々の動脈瘤容積充填物質を導入する。

本発明はまた薄膜動脈瘤閉塞デバイスを含む。1実施例では、薄膜動脈瘤デバイスは半球状である。半球形状は単一膜または部分的に覆う複合膜からなる。角半球体は固体または中空の供給プラットフォームをもつ。

他の実施例では、動脈瘤閉塞デバイスは固有の動脈瘤体積充填物質を組み込むことができ、または外来の動脈瘤体積重点物質を導入できる。中空供給プラットフォームは任意の一方向バルブをもち、この体積重点物質を入れる。デバイスは分離できまたは動脈瘤排除のため埋め込むことができ、または治療中に血管内動脈瘤首を改造するための埋め込まないデバイスでもよい。

薄膜デバイスが形状記憶合金から作られるとき、形状記憶は供給系内の低温液体を吹き込んで制御される。

血管内薄膜デバイス用物質

血管内薄膜デバイスは血管内移植組織として働くので、デバイスとホスト管との間の機械的互換性は重大である。デバイスをデザインする際に用いられる物質は管腔の機械的特性にできるだけ似ている。自然の組織と人工の物質との間に機械

的性質が大きく異なる場合、高いストレスと緊張が取付け部位に現れ、移植の寺領の不適合と機能不全が起きる。移植物質の最適機械的性質は接触する組織の重文な知識がある場合にのみ明確に述べられる。

— — —

【 0 0 0 6 】

本発明はホスト管の機械的特性に合う種々の物質を提供する。

1 実施例では、形状記憶および超弾性をもつ物質から作られた生物学的に適合できる薄膜を用いて、血管内薄膜デバイスを形成する。これら物質は強い高温形態（オーステナイト）から弱い低温形態（マルテンサイト）に冷却するとき、結晶構造で相転移を受ける。この相転移は、物質には固有であり、これら物質の独特な性質による。

これら望ましい性質は形状記憶と超弾性を含む。形状記憶合金はそのマルテンサイト形態であるとき、容易に新しい形になる。しかし、合金がその転移温度に加熱されると、オーステナイトに変わり、その前の形状に大きい力で修復する。この工程は形状記憶として知られている。—— この性質はゴム状弾性をこれら合金に与える。

他の実施例では、デバイスは生物学的に適合するエンベロープに覆われた高度に弾性の重合物質から構成される。適当な物質は

(1) 4, 4' ジフェニルメタンジイソシアナート(MDA)、ポリテトラメチレングリコール(PTMG)、およびポリエチレンオキシドポリジメチルシロキサンポリエチレノキシド(PES)から合成されたセグメント微小孔ポリ(エーテルウレタン)；(2) クーリー低間隙ウブングクロングラフト；(3) クーリーダブルペロアニットダングラフト；(4) ゴアテックス薄壁拡張PTFEグラフトである。

1 実施例ではポリマー形成ネットワークは感光性アクリレートであり、視覚レーザーまたは紫外線を用いて重合を開始する。

他の光重合の例ではポリエチレングリコールテトラアクリレートを含む。

フルオロン染料がアミノ共同開始剤とともに旨く用いられる。アクリル、ビニル、アリル二重結合を含むモノマーの重合に有効なフリーラジカル源として用いら

れる。

薄膜スリーブ

【図面の簡単な説明】

【図1】FIG. 1は配置された状態での形状記憶合金薄膜スリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。FIG. 2は配置された状態での管腔内等角ポリマースリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図2】FIG. 3は配置された状態での窓のある区分した形状記憶合金薄膜スリーブデバイスの形状での血管内薄膜デバイスを示す。FIG. 4は配置された状態での窓のある管腔内分岐ポリマーの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図3】FIG. 5インヴィットロでの区画した形状記憶薄膜スリーブの形状の血管内薄膜デバイスを示す。FIG. 6は分岐した動脈瘤内に配置された分岐したYスリーブの形状の血管内薄膜デバイスを示す。

【図4】FIG. 7は管束縛物の外側の配置された状態での窓のある回転したSMA薄膜スリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図5】FIG. 8は部分的に重なるリングをもつ部分薄膜スリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図6】FIG. 9は部分的に重なるリングをもつ部分薄膜スリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図7】FIG. 10は部分的に重なるリングによって形成された窓のある部分薄膜スリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図8】FIG. 11は配置された状態での窓のある管腔内等角閉鎖スリーブとして描いた末端血栓予防デバイスの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図9】FIG. 12Aは血塊回収の形状での血管内薄膜デバイスおよびその配置法を示す。FIG. 12Bはマイクロカテーテル先端に適合するように閉塞血管部分を通して引き出されるFIG. 12Aのデバイスを示す。

【図10】FIG. 13Aと13Bはパラシュート形状での血塊回収の形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図11】FIG. 14A-Cは薄膜漏斗の形状での形状記憶合金血管内薄膜デバイスを示す。

【図12】FIG. 15Aは幅広い首の分岐動脈瘤のもとの状態を示す。FIG. 15Bは幅広い首の分岐動脈瘤の管腔内等角ポリマー漏斗の形状での血管内薄膜デバイスのための配置状態を示す。FIG. 15Cは幅広い首の分岐動脈瘤での血管内薄膜デバイスのための配置状態を示す。

【図13】FIG. 16A-Dは単一の薄膜メンブランを構成する形状記憶動脈瘤閉塞デバイスの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図14】FIG. 17A-Dは固体供給ガイドワイヤを用い部分的に重なる薄膜メンブランから構成された形状記憶動脈瘤閉鎖デバイスの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

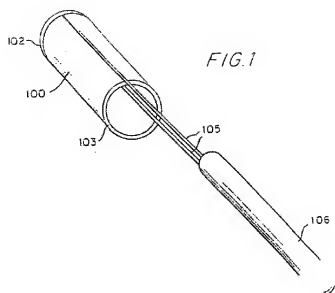
【図15】FIG. 18A-Dは中空供給ガイドワイヤを用い部分的に重なる薄膜メンブランから構成された形状記憶動脈瘤閉鎖デバイスの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図16】FIG. 19A-Dは単一メンブランを構成する形状記憶合金血管内薄膜デバイスを示す。

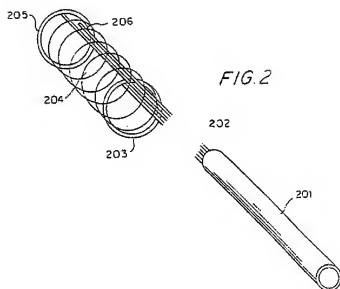
【符号の説明】

100：薄膜管腔内スリーブ、102：末端の折りたためるリング、103：隣接する折りたためるリング、106：ミクロカテーテル、204：生物学的に適合するエンベロップ、203：隣接する折り畳みできるリング、202：取り外せるワイヤ、206：ファイバー光学ファイラメント。

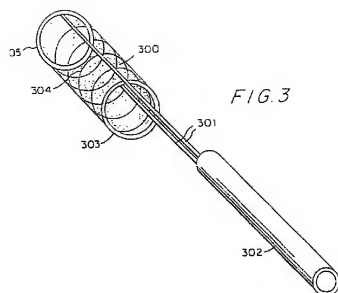
【 図 1 】



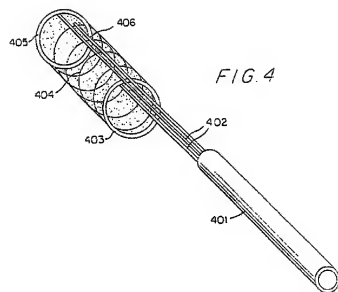
【 図 2 】



【 図 3 】

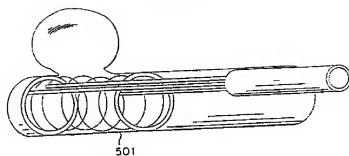


【 図 4 】



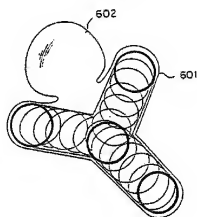
【図5】

FIG.5



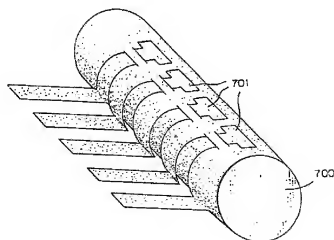
【図6】

FIG.6

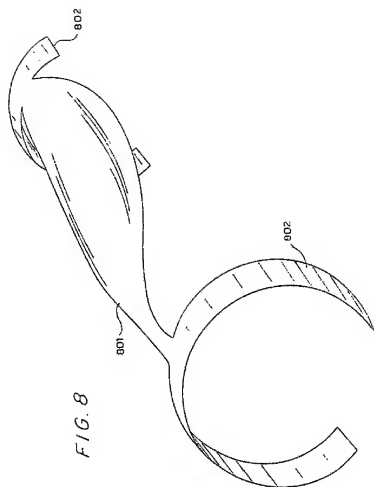


【図7】

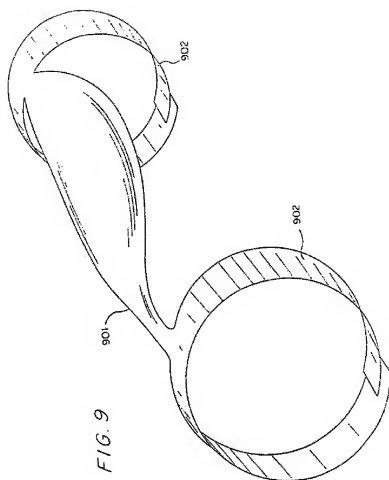
FIG.7



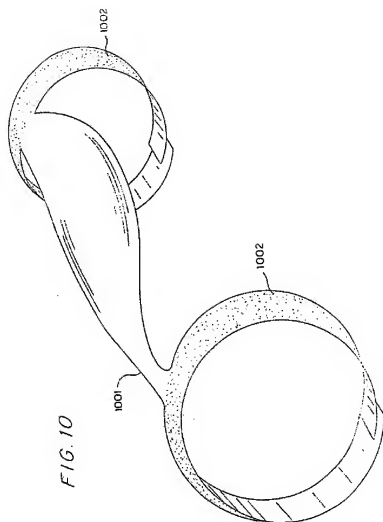
【図8】



【図9】

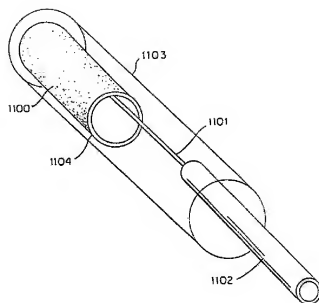


【図10】

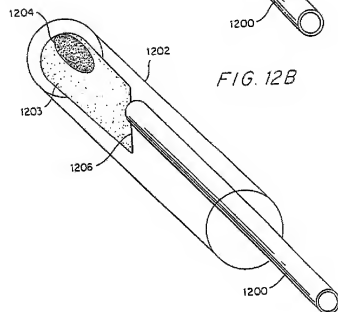
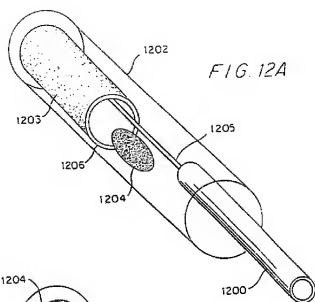


【図11】

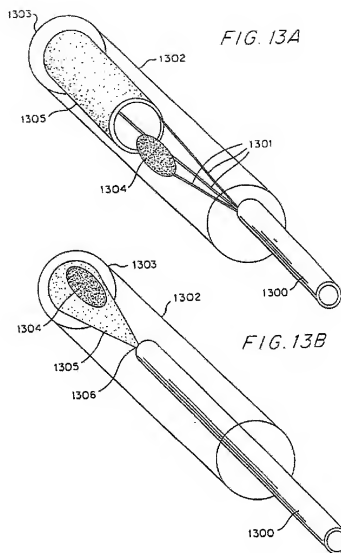
FIG. 11



【 図 1 2 】



【 図 13 】



【 図 14 】

FIG. 14C

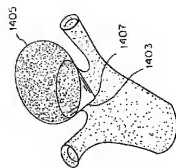


FIG. 14B

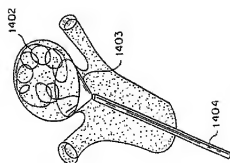
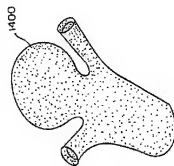


FIG. 14A



【 図 15 】

FIG. 15C

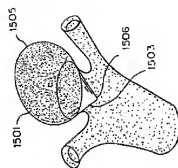


FIG. 15B

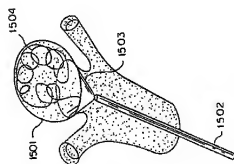
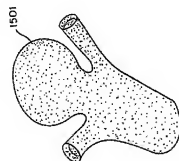
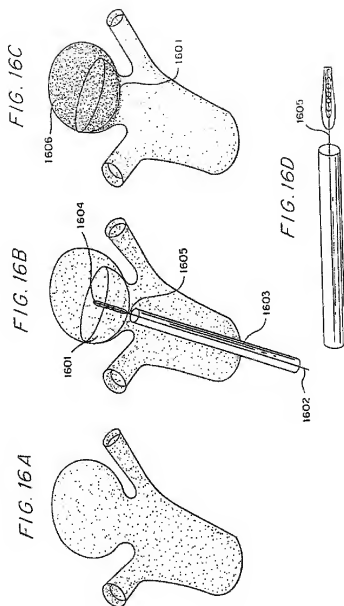


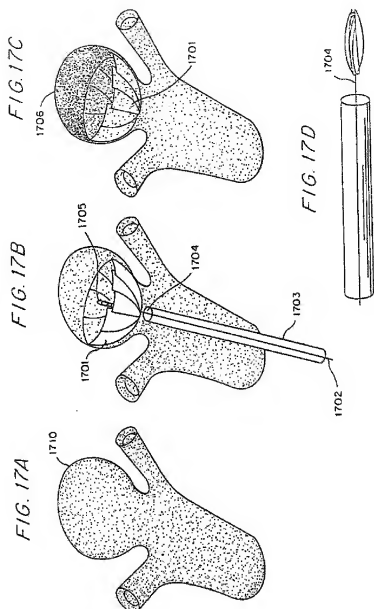
FIG. 15A



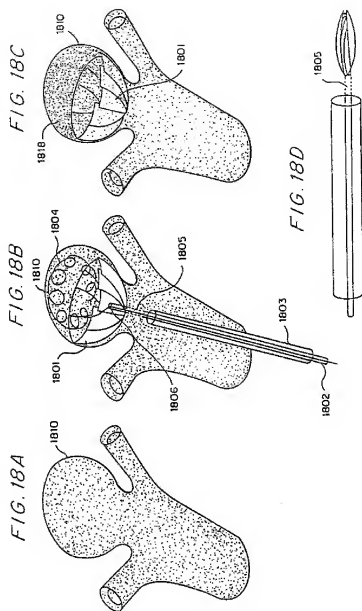
【 図 16 】



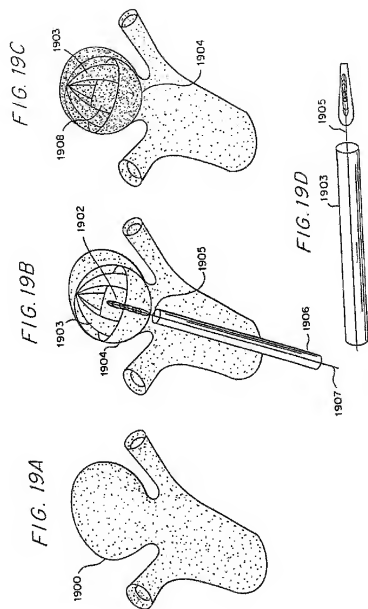
【 図 17 】



【 図 18 】



【 図 19 】



【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成12年5月5日(2000.5.5)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

薄膜形状記憶合金または生体適合性エンベロープにおおわれた触媒とモノマーの混合物からなる群から選択された物質から作られた薄膜スリーブ(100)からなる、選択された部位で配備される血管内薄膜デバイス；

前記薄膜スリーブは隣接する折りたためるリング、および任意に取り外せる供給プラットフォームに形成された末端の折りたためるリング(103)によって結合され；

前記薄膜スリーブは任意に部分的にまたは完全に窓がありおよび／または区分され、区分は直線、らせん、または二重らせんである。

【請求項2】前記合金がスパッターしたニッケルチタンフィルムである請求項1記載のデバイス。

【請求項3】スリーブがY字形(601)であり、任意のロックングタブ(701)をもつ回転スリーブ形状(700)であり、少なくとも1個のリングをもつ部分的なスリーブの形状であり、1個以上のリングがあるとき、リングは任意に重なる形状である請求項1記載のデバイス。

【請求項4】薄膜スリーブが隣接する折りたためるリングまたはパラシュート形状での複合的取付け支柱に取付けた窓のある閉鎖スリーブの形状である請求項1記載のデバイス。

【請求項5】任意の一方向バルブをもつ漏斗形状を作るように末端の折りたためるリングが隣接する折りたためるリングよりも直径が大きい請求項1記載のデバイス。

【請求項6】スリーブが単一メンブラン（1810）または複合的重なり合うメンブラン（1801）からなる半球体；および隣接する固体膜および末端の窓のあるメンブラン（1818）をもつ薄膜球体からなる群から選択される形状である請求項1記載のスリーブ；

前記デバイスは固体または中空である供給プラットホームをもつ。

【請求項7】供給プラットホームが中空であり供給プラットホームが任意の一方向バルブ機構をもつ請求項6記載のデバイス。

【請求項8】形状記憶合金薄膜の発動が供給系内の低温流体の注入によって制御される請求項1-7いずれか1記載のデバイス。

【請求項9】デバイスが管腔内カテーテルを通して咽頭腫瘍部位に供給され、デバイスがカテーテルを通して供給されるとき薄膜は折りたたまれたマルテンサイト状態であり、薄膜の転移温度は約25℃と35℃の間にある請求項1記載のデバイス。

【請求項10】デバイスがその超弾性マルテンサイト状態の形状記憶薄膜からつくられ、デバイスが管腔内供給デバイスを通して供給される折りたたまれた状態に形成され、デバイスが供給デバイスから放出されるとき、その広げた前もって形成した形状をとる請求項1記載のデバイス。

【請求項11】薄膜物質が2-50ミクロンの範囲の厚さであり、ニッケルチタン結晶構造が、

(i) 超弾性マルテンサイト状態、

(ii) デバイスが前もって形成された広げた形状をとるオーステナイト状態、および

(iii) デバイスがそのマルテンサイト状態からそのオーステナイト状態まで転移する薄膜転移温度に特徴がある請求項1記載のデバイス。

【手続補正書】

【提出日】平成12年12月21日(2000.12.21)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】発明の詳細な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

関連する出願

本出願は1998年6月4日に出願した米国仮出願60/087,968、および1998年10月9日に出願した60/103,575に関し、全体の内容はここに参考文献として組み込まれる。

技術分野

本発明はストローク、脳内の血管の血塊による虚血ストロークまたは動脈瘤蜘蛛膜下出血による出血性ストロークを含む、を治療および予防するために用いられる血管内薄膜デバイスに関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

脳血管の病気はUSAでは三番目の死亡原因、不具原因の病気である。ストロークは年間50万人に影響を与える。この結果年間15万人のストローク関連の死亡者、300万人以上がストローク生存者である(Wieber et al., Stroke, 23:10, 1992)。社会的コストは、健康管理の費用および生産性のロスを含め、年間300億ドル以上である。頭蓋内の動脈の血栓-栓塞閉塞となり、虚血ストロークおよび頭蓋内動脈瘤となり、出血ストロークとなる神経血管疾患は、ストローク関連疾患および死亡率に主として貢献する。心臓血管の疾病と比べ、神経血管疾患の血管内治療は歴史的にも大脳血管への安全な接近を流出物によって制限されていた。過去10年間デジタル減法の血管造影法の進歩およびマイクロカテーテ

ルおよびマイクロガイドワイヤ法の改良は最小限侵入する神経血管内治療の範囲をかなり広げた。今日、種々の破壊的な神経血管疾病の経皮的血管内治療のためのカテーテルによる方法を改良するために特に設計された医薬デバイスの緊急性がある。

【0003】

最近の臨床データは、頭蓋内動脈の急性閉塞の患者は頭蓋内血塊を迅速に除去すると回復率がよいことを示唆している。現在まで、頭蓋内の血塊の除去は主として抗凝集および血栓溶解によって行われてきた。この血塊除去法には幾つかの欠点がある。まず、多くの患者の血塊組成物は血栓溶解用のTPAまたはウロキナーゼを使用できない。第二に血塊の溶解に成功しても、末端の血管床内の出血の問題が血液溶解剤およびヘパリンの投与前による再灌流時に患者の抗凝集状態により劇的に拡大される。第三に、溶解により血塊を除去すると血管内で小血塊が末端を栓塞し、それは末端の小動脈レベルであり、隣接する器官の副循環の助けもない。これらの欠点のため、理想的な血塊除去系は患者の凝集カスケードを崩壊しないで頭蓋内器官から血塊を機械的に除去していた。

【0004】

末梢および冠状アテローム性動脈硬化症血管疾病を扱う際に、経皮トランスルーミナル血管形成(PTA)は、通常は経皮ステント配置と組合わせて、外科的血管移植に代替される(Mayberg et al., JAMA, 226:3289-3294, 1991; Moïore et al., Stroke 26:188-201, 1995)。頸動脈および脊椎底動脈におけるこれらの技術とともに経験の成長体がある(O'Keefe et al, JACC 16:1097-1102, 1990; Becker et al, Radiology 170:921-940, 1989)。幾人かの研究者は95ないし99%の管が技術的に成功した100以上の動脈を査定した。さらに、罹患率と死亡率はC E Aのそれらと比較できる(0-8%のストローク率、0-0.9%の発病率、および1-8%のrestenosis)。同様の効力および安全性は血管形成および他の大動脈より上の管のステントに観察される。同時にこれらデータは頸動脈血管形成とステント(C A S)が安全で実行可能で、頸動脈アテローム性動脈硬化症の患者の治療にC E Aに実行可能な代替であることを示唆している。

【0005】

動脈狭窄を扱うのにPTAの2個の主要な可能性のある制限がある：再狭窄および末端塞栓症である。上方大動脈のPTAsのあと制限付きの長期追跡があるが、いくつかの研究は再狭窄の率が12ヶ月に10パーセントより少ないことを提案する。これは再狭窄の率が管のサイズおよび病変のタイプに関係する他の導管での血管形成の結果に似ている。より小さい管（膝窩筋、冠状動脈）は35-45パーセントの再狭窄の率を持っているが（Kacher et al, Neuroradiology 33:191-194, 1991; Criado et al, American Journal of Surgery 174:111-114, 1997）、腸骨動脈および最も近い大腿動脈のような大きい導管は3年で20-25パーセントの再狭窄の率を持っている。次のCEAの再狭窄は2年ないし10年の追跡後に36%までの管に生じる。PTAによって拡大された管の部分をよこぎってステントを置くと再狭窄の率を減少させる。

【0006】

CEAの間に、トランス頭蓋透過のドップラー（TCD）のモニター研究は塞栓がこの方法の脳血管性の複雑化の半分に原因があることを示唆した（Moore et al, Stroke 26:188-201, 1995）。小さい研究ではCEAまたはPTAを経験する患者での中央大脳動脈のTCDを比較した（Sundt et al, Mayo Clin. Proc. 50:301-306, 1975）。CEAは同側のMCAの速さではさらに長い閉鎖時間および大きい縮小に関連していた。これと対照的に、PTAはさらに多くのマイクロ塞栓信号と関連していた。

【0007】

後血管形成再狭窄の結果を扱い、PTAの間に血栓塞栓性から末端保護を行うための特にデザインされた医学装置を開発することが緊急に必要である。その大きさおよびたわみ特性が頭蓋内と頭蓋外の内頸動脈血管系および基底脊椎系両方に唯一適しているステントおよびステント移植片はまだ市販されておらず非常に切望されていた。さらに、末端塞栓を妨げながら連続的末端大脳血流を可能にする末端保護デバイスは大脳血管系での管腔再生の安全性および実行可能性を劇的に改良した。

【0008】

動脈瘤蜘蛛膜下出血は比較的若い患者人口での死亡および疾病の主要な原因である。大抵の欧州国では動脈瘤の蜘蛛膜下出血の年間発病率は100,000人につき約

10-12人である。合衆国でおよそ40,000人が毎年動脈瘤で入院している (Wieber et al., 1992年)。普通の病歴は、患者の30パーセント以上が24時間以内に出血で死に、さらに25-30パーセントは在在の形もなく次の4週間のうちに死ぬ。最近では1993年にこれらの患者のための唯一の治療オプションが外科処置であった。合衆国では、動脈瘤の蜘蛛膜下出血となった患者の55-65%は彼らの貧しい医学条件、高齢、または他の因子により外科手術を受けていない。この患者人口は、代わりに、保守的な医学管理養生法に移管されている。そのような非外科患者のための成果は、元の出血から6ヶ月以内に報告された約60パーセントが死に25-40パーセントが病的状態にある (Weir, Aneurysms Affecting the Nervous System, Chapter II, pp. 19-54, 1987年)。

頭蓋骨内動脈瘤の治療のための血管内技術は過去10年ないし15にわたり変化してきた。歴史的には、頭蓋骨内動脈瘤の血管内治療は重要な外科手術中の疾病率および死および貧しい臨床結果を伴っていた。血管内の閉鎖は風船から鉄線小球まで種々の材料で試みられた。それは1992年以来ヨーロッパで1991年以来北アメリカで使用されてきたが、Guglielmiの取り外しできるコイルは、主要な技術的進歩を与えた。頭蓋骨内動脈瘤の血管内治療は約4,000人の患者にグリエルミの取り外しできるコイルで広く行われ、技術的により安全な、より信頼できる閉鎖システムを提供することによって治療様式をかなり改善した。

【0009】

かなりの血管内の経験をもつ医学センターからのデータは蜘蛛膜下出血に続く動脈瘤の治療の合併症の割合が1.5-5パーセントの死亡率と3-5パーセントの疾病率の範囲にあることを示唆する (Byrne et al., J.Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 59 (6):616-620, 1995年)。治療後の再出血率は治療患者の1パーセントよりも少ない。グリエルミの取り外しできるコイルは通常の大脳動脈接近から同軸カテーテルシステムを使う動脈瘤管腔の血管内マイクロカテーテル化を含む。電解的に取り外しできる白金コイルは次にマイクロカテーテルを通して引き出され動脈瘤管腔内に置かれ、それによって動脈瘤を満たし頭蓋骨内循環から動脈瘤管腔を除き動脈瘤を破裂から保護する。この方法は嚢状の動脈瘤および首と頭の比率が小さい動脈瘤の治療に有効である。

【 0 0 1 0 】

1991年に紹介されて以後、ググリエルミの取り外しできるコイルは安全な、効果的な、再生できる管内の固定台が頭蓋骨内循環によって動脈瘤に接近するために提供された。しかしながら、動脈瘤管腔かコイル圧密の不完全な閉鎖に関係した技術は限られており、動脈瘤の再疎通が必要であった。これらの制限は動脈瘤構成の特別なタイプで最も明らかである。広い首の動脈瘤または小さい首と小さい頭をもつ動脈瘤は、しばしば完全な外科手術の影響を受けず、ググリエルミの取り外しできるコイルを用いる処理は、難しく、不可能である。さらに、紡錘形動脈瘤および切開用動脈瘤のような、非嚢状頭蓋骨内動脈瘤、ならびに頭蓋骨内および頭蓋骨外の管の疑似動脈瘤が、外科によって、または現在の管内技術によって十分に治療されない。このテクニックの例は米国特許第5,122,136号、5,354,295号、および5,569,680号、ならびに欧州特許第750,886号に見られる。

【 0 0 1 1 】

血管の突然の閉鎖および再狭窄を制限するために歴史的にはステントは血管再生のために使われてきた。しかしながら、血管再生のためのステントの場合、永久的な移植は時間の限られた病気の過程では、すなわちその発病に貢献する有意な生化学的細胞機構をもつ血管形成後の再狭窄を治療するのに不利である。Slepian (Cardiology Clinica 12 (4) :715-737, 1994年) はポリマーの管腔内の腫床形成を開示しており、生物学的適合性のポリマーを器官の管腔内表面に塗布し、カテーテルを経てそのまま形に合わせて下地の組織表面と対照的にポリマーの層または表面を生成する。これら生物分解性のポリマーのチューブまたはシートはカテーテルを介して管内に輸送され、病変部位に置かれ、基線材料の管腔内熱変性を経て局部に再形成される。あるいは、流体を組織表面に塗布し短期間の薄い化学的中間層として作用させる。他の方法は散在させた光吸収剤染料を含むポリマーフィルムを使うことである。この方法はインヴィトロでの切開されたイヌ科の頸動脈で使われた。しかしながら、Slepianは永久的なステントが血管の再狭窄を防ぐ際に多くの欠点を持つことを認め、従って、生物分解性ポリマーのみが用いられる。カテーテルを経て管内に輸送され、病変部位に配置した生物分解性ポリマーの薄いチューブまたはシートを用いた。ポリマーは基線材料の管腔内

熱形成によって局部に再形成される。

【0012】

Hullの、米国特許第4,575,330の主題であるステレオリトグラフィーは、アクリレートモノマーのような、モノマーと開始剤の感光性混合物を重合するために紫外線と他のレーザー光線をあてて、コンピューターで生じた表面モデルデータを使う固体の成形体を形成するために使われる。厚さ50ミクロンまでのマルチアクリレートモノマーの光重合は波長360nmの紫外線を使い示された (Snesen et al., J. Colloid Interface Sci., 179:276-280, 1996年)。最近、Ar+のような、より強力な信頼できる目に見えるレーザーが、光重合工程のための放射源として使われた (Kumar et al., Macromolecules 24:4322, 1991年)。さらに、伸張力、弾性、応力応答のような、アクリレートネットワークの機械的特性のを様々な光重合パラメーターを操作することによって、変化させることができる (Torres-Filho et al., J. Applied Polymer Science 51:931-937, 1994年)。

【0013】

管腔内表面に重合体を塗布すると心臓・血管系でしばらくは追跡された。冠動脈循環での金属ステントにポリマーステントは可能性のある代替物として研究された (van Beusekom et al., Circulation AB6 (supl):I-731, 1992年)。さらに、基本的組織形態を作り適合させるためのポリマーを用い、滑らかな風船が管腔内表面をつくる化学的工が研究された (Slepian, 1994年)。薄いヒドロゲルの防壁をそのままインゴットで光重合によりラットとウサギモデルで外植した冠動脈の内部表面に形成した。この実験室モデルでの照明条件は10ミクロンから50ミクロン以上まで防壁の厚さを調整するために変化させることができた (Hill-Wes t et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:5967-5971, 1994年)。

【0014】

過去数年は医学装置での形状記憶を応用して重要な科学技術が進歩した。形状記憶をもつ材料はある特定条件の下でその結晶構造の相転移を受ける。この相転移は、材料内で固有であるが、形状記憶および超弾性の材料の独特の性質のための基礎である。そのような応用の例は Kim, U.S.特許第5,797,920号および Anders on et al., 第5,800,517号に見られる。

種々の管ステントが提案された。しかし、これらのどれもストロークの治療または防止には全く成功しなかった。

【0015】

Cowan, 米国特許第5,334,201号は架橋材料からつくられた永久管強化ステントを記載している。架橋できる物質は完全に生物学的に親和性のフィルム内に封入される。ステントが一旦適所に入るとファイバー光学装置を用いて光りを光源から光り放出チップまで送り、カテーテル内を通過し架橋できる物質を架橋する。この場合に、ステントは架橋できる物質からなる放射状に広がる管体部分である。ステントは頭蓋底内の頸動脈の曲がりくねった曲線を無視するには充分柔軟ではない。さらに、Cowanによって用いられた架橋技術は風船が全架橋工程の間に広がっており、したがって脳への血流を妨げる。脳への血流が用いたポリマーを硬化させるに充分な時間閉塞できないので、この技術は頭蓋内循環には用いられない。

【0016】

Hubbellらは米国特許第5,410,016号および5,626,863号に光硬化性生物分解できるヒドロゲルを開示しており、これを用いて器官または管を調整された時間特定の位置に保持する。勿論、ヒドロゲルのみが調整された時間体内に残留するので、これらヒドロゲルは動脈瘤を永久に閉鎖するために用いられない。

Fearnotらは米国特許第5,609,629号に移植できる医薬装置を開示しており、これは試薬、医薬、または生活性材料をステントまたは他のデバイスを配置した管または他の系に制御放出する。ポリマーはステントにコーティング剤として塗布でき、好ましくは生物学的適合金属のような生物学的適合物質からなる。

【0017】

Buscemiらは米国特許第5,443,495に風船／ステントデバイスを開示しており、これはそのまま器官壁にあわせて広がり、その後ステントが同じ場所で硬化される。ステントの物質が光エネルギーにより活性化される場合、適当な位置にステントを導くカテーテルの中央シャフトは光ファイバーを含む。

Choudhuryは米国特許第4,140,126号に補綴移植片を用いて動脈瘤を治療する方法を開示している。移植片は折りたたむ形で動かせる伸長チューブからなり、そ

の中にチューブの長さに対し長さ方向に延びる複数の折り目が複数の放射状に配置したアンカーピンを敷き込んでいる。チューブは好ましくは、位置させるための変更したカテーテルチューブのような移動ラインの周りに折りたたまれる。

【0018】

Reganらは米国特許第4,795,458号に任意のニチノール合金からつくられた風船血管形成後に用いるステントを開示している。ステントは螺旋状である。ステントは非トロンボゲンに作るように処理される。

Kellyらは米国特許第5,769,871号に器官内に塞栓を動かすための螺旋摘出カテーテル、また塞栓を動かすための先の装置を開示している。Kellyらは血管内で物質を回収する風船を用いないが、螺旋式に動く可撓性の環状区画を末端で取り外した可撓性の中空ポリマーチップをもつ中空シャフトを用いる。このデバイスは中の塞栓を集めるためのハンドルの引き手によって器官を通して引っ張り出される。

【0019】

Daytonは米国特許第5,449,382号に所望の曲げモジュールを与える所望のサイズ、形状、数の複数の穴を含むステントを開示している。このステントはつぎにポリマーで被覆されるかまたは生活性物質を含むポリマーから形成される。この場合、穴は所望の曲げを与える。

Winstonは、米国特許RE35,988号および5,306,294号に、螺旋ロールにスプールを密に巻いた可撓性金属シートの形状のステントを開示している。このステントは好ましくは厚さ約0.0005インチのステンレス鋼ホイルからなる。シートは器官内に挿入される縮小位置からシートを広げる固有のばね力を生む。

塞栓を捕らえるための装置を開示する特許は多い。Danielらは5,814,064号に塞栓を捕らえるためのコーン形状に形成できるメッシュに結合した広げられる部材を含む塞栓捕獲装置を開示している。

【0020】

Bourneらは5,649,950号に補綴閉塞器の回収のための装置を開示している。閉塞器はメッシュ物質から形成され折りたたみ状態で供給される。

Ginsburgは4,873,978号に塞栓を捕らえるため末端で伸長具を含む管カテーテル

を開示している。伸長具は塞栓を捕まえるため血管では開放位置にあり、閉鎖形状では閉じ込められた任意の捕獲塞栓を保持できる。

Kavteladzeらは5,683,411号に一部が一般に多角形のセルを形成するワイヤ部材によって形成された回転体の形につくられた自己拡張体からなる。回転体は頂部を形成する一端から底を形成する向かい合った端部に向って回転体の軸方向に連続して増加する直径をもつ。この回転体は血栓の捕獲のための静脈内フィルターとして、または血液不浸透性膜と組合わせて器官の管腔を閉鎖するための閉鎖デバイスとして用いられる。

【0021】

Lefebvre, 4,990,156; Elsberry, W096/33756; Simon, 4,425,908; Miller et al, 5,549,626; Summers et al, 5,695,519; Dible et al, 5,413,586の特許には全部他のタイプの塞栓捕獲の装置が開示されている。

Balkoらは4,512,338に動脈瘤に開通復帰させるために用いる近接したワイヤルーブの長さ方向に向いたコイルの形状でニチノールワイヤから作られたステントを開示している。Wiktorは4,969,458に血管内から放射状ステントを提供する低記憶金属から作られた管ステントを開示している。このステントは例えばワイヤが一方向に巻かれ、次いで逆転し、同じ巻き数で反対方向に巻かれ、次に再度逆転する等、限られた数の回転をもつコイルである。この形状は圧を調整するとき、例えば膨らませた風船によって風船の内側から圧を加えてステントを放射状に広げることができる。

【0022】

Mirigian, 5,578,074; Sharkey et al, 5,540,701; Neuss, 5,536,274; Limon, 5,476,505; Schnepf-Pesch et al, 5,354,309; Bosley, Jr. et al, 5,514,176; Froix, 5,607,467; Flomenblit et al, 5,876,343, および5,882,444はすべて他のタイプのコイルのステントを示す。

Unsworthらは5,846,247に、McNamaraらが5,147,370にボデイチューブに用いる形状記憶合金から作られたチューブを開示している。

Cimaらは米国特許第5,518,680号に組織再生マトリックスを作るためのステレオリトグラフィーの使用を開示している。この技術は血管のような柔らかい組織に

用いられるが、この技術がインヴィヴォで動脈瘤を修復するために用いられることは示されていない。

【0023】

虚血および出血ストロークのために管内の治療選択を改善する医学デバイス台が開発されることが望まれる。かなり重要なものは神経血管の循環での動脈瘤の弱い領域を安全に永久に除く能力であり、これにより初期または再発する動脈瘤蜘蛛膜下出血、ならびに虚血ストロークを避ける。さらに、低プロフィルの、薄いフィルムステントおよびステントグラフトは神経血管の循環の管腔内の再生、および初期の直径が小さくルートが曲がりくねっている他の応用が可能である。また身体の凝固カスケードを変えることなく頭蓋内の循環から血塊を有効に回収出来ることが重要である。

【0024】

【課題を解決するための手段】

本発明の目的は従来の前記欠点を解決することである。

本発明の他の目的は尿管構造を含め身体のいずれにも使用する薄膜デバイスを提供することである。

本発明の別の目的は虚血および出血ストロークを治療予防する方法と装置を提供することである。

本発明の別の目的は頭蓋内循環の動脈瘤のための血管内治療用アラットホームを提供することである。

本発明の他の目的は神経血管循環の動脈瘤の弱い領域を安全に永久に除外し、これにより初期または再発の動脈瘤の蜘蛛膜下出血を予防する方法を提供することである。

さらに本発明の目的はスバッターした形状記憶合金薄膜から作られた血管内薄膜デバイスを提供することである。

本発明の別の目的は生物学的適合性メンブランにおおわれた光活性モノマーから作られた血管内薄膜デバイスを提供することである。

さらに本発明の目的は体内内の任意の器官に開放性を復帰させる薄膜デバイスを提供することである。

【0025】

本発明によれば、いくつかのタイプの薄膜は血管、気管、食道等の欠失を治療し、特に虚血または出血ストロークを治療予防するために用いられる：

1. 虚血ストロークの急性病の治療のための血塊回収。
2. 動脈瘤を除去しアテローム性動脈硬化症を治療する頸蓋内ステントのためのデバイスのプラットフォーム。これらのデバイスは管腔内スリーブと広く呼ばれる複数の組込物からなる。管腔内スリーブは側壁動脈瘤、紡錘状の動脈瘤、および分裂している動脈瘤を治療するために最適である。スリーブは親の器官内の動脈瘤拡張の外側にあり、親の器官の管腔を再生する間に循環系から動脈瘤を排除する。スリーブはまた身体の他の場所、例えば気管、結腸等で用いられる。

【0026】

1 実施例では、等角のスリーブは循環系から動脈瘤を排除するように動脈瘤の外側に置かれる。スリーブは親器官に置かれる。スリーブは任意に窓がある。スリーブは器官内の曲部の周りに配置しやすく区切られる。部分と部分の間の取付け部は直線またはらせん形態でもよい。1 実施例では薄膜スリーブはまた嚢状分岐動脈瘤を治療するため分岐できる。

【0027】

管腔内スリーブの他の実施例は薄膜が任意の連結するタブをもつ巻いた薄膜シートの形状であり、任意の窓をもつ。任意の窓はおおわれたステントのように、器官をはば完全に覆う形であり、または管内パッチのように器官壁を最少または選択的に覆い、動脈瘤の首のみを覆うようにする。このデザインは血管への導入のため多数の部分的に重なる層をもつ緊密に巻かれたスリーブから、血管壁の管腔内再生を与えるための血管内の展開した状態であり巻かれていない数層の重なりまで、有利な広がり率を可能にする。またスリーブは部分的に重なるリングの形状であり、任意に窓がある。

【0028】

3. 数例の実施例による内動脈瘤閉塞のための血管内薄膜デバイスのプラットフォーム。

これらのデバイスは嚢状分岐動脈瘤の治療に最も適し、逆にした傘状の薄膜平

球体と薄膜漏斗を含む。薄膜半球体は単一膜または一連の部分的に重なりあった膜からなる。

他の実施例では、薄膜動脈瘤閉塞デバイスは動脈瘤内におくように球体または楕円の形である。球体の隣接する半分は動脈瘤首を覆い、動脈瘤の首を閉塞するために固体膜である。しかし、球体の末端の半分は大きく窓がつけられた膜であり、そこを複数の動脈瘤閉塞デバイスに、例えばポリマー、コイル、ヒドロゲル等が通過できる。この方法ではコイルまたはヒドロゲル塊は内動脈瘤球体の大きい窓を通過し、薄膜内動脈瘤デバイスを動脈瘤管腔内に固定することができる。

【0029】

本発明の血管内薄膜デバイス全部は動脈瘤内に配備され、親器官に影響をうない。これら血管内薄膜デバイスはすべて中空供給ガイドアセンブリまたは固体供給ガイドアセンブリを経て配備できる。中空供給ガイドアセンブリを覆う実施例では、中空供給ガイドワイヤまたはガイドカテーテルはその末端チップで一方向バルブをもつことができる。これは体積充填デバイス、例えばポリマーまたはヒドロゲルまたはコイルを導入できるが、バルブの一方向性により動脈瘤内にヒドロゲルまたはポリマーのこれらコイルを取出す。動脈瘤治療デバイスの全部は、スリーブのような動脈瘤外デバイス、または漏斗、半球体、または球体のような動脈瘤内デバイスは共に管腔内移植片として働く分離できるデバイスである。追加の実施例では、それらはまた血管内の治療中に改造する動脈瘤首用の非移植デバイスとしても働く。

【0030】

4. また器官内のantegrade流を維持する間に末端塞栓を防止する血管内薄膜デバイスを提供する。

【0031】

【発明の実施の形態】

頭蓋内ステントデバイス

本発明の1実施例では、管腔内等角スリーブは柔軟な折り曲げられるデバイスであり、マイクロカテーテルを介して頭蓋内循環系に供給され、形状記憶相転移またはインヴィヴィオ重合化を受け、永久管腔内プロテーゼの安定な形状をとる。不

活性状態ではスリーブは柔らかく、折り曲げられ、柔軟で、くぼんだ頸動脈の曲がりくねったカーブを通して非外力性の供給を確保する。動脈瘤部位で管腔内欠陥部に達すると、管腔内等角スリーブはマイクロカテーテルから外される。形状記憶特性をもつ生物学的適合性メンブランは血管管腔内に配備され、予定された直径と長さの低断面の円筒形をとるように折りたたむ。あるいは、巨大分子前駆体を含む生物学的適合性メンブランエンベロープは血管管腔内に配備され予定された直径と長さの低断面の円筒形をとるように折りたたむ。軟らかく柔軟なスリーブは器官のカーブに従うように区分けされその管腔の輪郭と同じにする。大きさは紡錘状の全長または嚢状動脈瘤または切開する動脈瘤の全体を基に正確に覆うように選択される。配備の際には、選択的血管造影法は頭蓋内循環系からの動脈瘤の十分な排除を示すように行われる。管腔内スリーブの位置が不十分であると思われる場合には、折りたためるプロテーゼ法はマイクロカテーテル供給系に引っ込ませて除去できる。正確に配置後、等角スリーブは作動しおよび／または引き離される。

【0032】

本発明の管腔内等角スリーブは、適用した刺激の関数として二つの特別に予定された形状間で繰り返して変形を受けることができる物質から、管腔内等角デバイスを構成することによりそのまま形成される。このタイプの物質の挙動は二重形状記憶効果と呼ばれる。また、本発明の管腔内等角スリーブはそのまま適当なポリマー形成網状組織または前駆体の重合化により形成される。重合化は、そのまま前駆体を重合化するために用いられる重合化開始剤の任意の他のタイプ、熱、光、触媒、電場、磁場、音波エネルギーによって、任意に組み合わせて適当な重合化開始剤によって開始される。

【0033】

動脈瘤内閉塞デバイス

他の実施例では、管内薄膜デバイスは管腔内等角漏斗の形状である。漏斗は、形状記憶特性をもつ折りたためる生物学的適合性メンブランからなり、マイクロカテーテルから押出す際に、動脈瘤穴を塞ぐため動脈管腔内に折りたたまれない。漏斗形状はその末端直径が動脈瘤首よりも大きく、任意の一方向バルブでさらに

小さい隣接する穴に先組にして、充填物質を、配備した状態で管腔底に入れることができる。充填物質は重合化物質、ヒドロゲル、または金属コイルデバイスを含む。これらデバイスは機械的に動脈瘤内に配備され、または導入するガイドワイヤアセンブリを介して相転移を受けるように遠隔操作により発射させ、これにより動脈瘤内を充填し漏斗膜に放射状の引っ張りを与えて動脈瘤底で漏斗を固定させ、動脈瘤内またはそこから動かないようにする。

【 0 0 3 4 】

他の実施例では、血管内薄膜デバイスはガイドワイヤアセンブリを導入する固体に取付けた単一の膜からなる半球体または傘状のドームである。さらに他の実施例では、血管内薄膜デバイスは球体の隣接する半分が単一膜の窓のないドームであり、球体の末端の半分が窓が多いドームであるような球体からなる。末端の半球体内の窓は動脈瘤容積充填物質に自由に動脈瘤閉塞球体を通過させ、これにより、動脈瘤ドームに対し配置して、球形または楕円形の血管内薄膜デバイスを放射状に引っ張ることによって、動脈瘤首と底に血管内薄膜デバイスを取付ける。動脈瘤容積充填物質は形状記憶物質であり、半球形デバイスまたは球形または楕円形デバイスのドームの凹面内に組み込まれる。この形状記憶物質は引き金となる相転移を受け、動脈瘤容積を充填するように広げ、これにより、薄膜デバイスに放射状の引っ張りを加えて、動脈瘤内またはそこから動かないようにして、漏斗または球形を、動脈瘤底に取付ける。

【 0 0 3 5 】

他の実施例では、動脈瘤内薄膜デバイスは分離した折りたためる成分膜からなり、導入するマイクロカテーテルの管腔から押出され、開花する蕾の形をとる。引き金となった相転移を受け、動脈瘤容積を充填するように広げられる形状記憶物質は、おしべに似た花の蕾の蓇葖みに組み込まれるときには、デバイスは固体の導入ガイドワイヤアセンブリに取付けられる。このデバイスは引き金となる相転移を受けて、動脈瘤容積を充填するように広がり、これによって、漏斗膜に放射状引っ張りを加えて動脈瘤底に漏斗を取付け、したがって動脈瘤内またはそこから動かないようにする。

【 0 0 3 6 】

あるいは、デバイスは中空ガイドワイヤまたはガイドカテーテルアセンブリに取付けられ、デバイスを配備した後、動脈瘤の内容積を中空ガイドワイヤによって接近させ充填物質で充填するようにする。接近は一方向バルブで制限される。これは動脈瘤容積を充填するがバルブの一方向の性質により動脈瘤内に容積充填物質を含ませる。種々の充填物質を用いることができ、例えば、形状記憶物質、重合化合物、ヒドロゲル、コイル、または他の物質またはデバイスを用い、管腔容積を充填しこれにより漏斗膜に放射状引っ張りを加えて動脈瘤底に漏斗を取付け、動脈瘤からまたは動脈瘤内で動かないようにする。

【0037】

デバイスを構成する薄膜メンブランは、形状記憶物質の超弾性にしたがって力を誘発する変形によってそれ自身が折りたたまれる。デバイスはカテーテルからそれを押出して配備され、これにより力を除き、その奇形でない形状に復帰させる。または、物質の二重形状記憶の性質を用いて、形状変形を誘発するように引き金となる刺激を与える。デバイスの配備後、動脈瘤の内容積を充填する前に、デバイスをカテーテルに引っ込めて、デバイスの大きさや形状特性が局所の血管構造に適さない場合は患者から除去する。

隣接する穴がある動脈または血管枝の灌流を妨げるスリーブを置いて生じる周囲の管腔内ライニングがある場合には、管腔内スリーブは穿孔または窓を開ける。穿孔または窓を開けると動脈瘤管腔に近接する貫通した動脈に血液が流れる。動脈瘤が管分岐にあるとき、複数の変更例の管腔内等角スリーブを用いて治療される。本発明の1実施例で管腔内等角スリーブはY形状である。あるいは、管腔内等角スリーブは漏斗状である。

【0038】

本発明のために、「血管内薄膜デバイス」の語は、動脈瘤またはこれと関連した管の形状に関係なく、動脈瘤を治療するために用いられる形状記憶またはそのまゝ重合できるデバイスのすべてを意味する。

さらに別の本発明の実施例は、形状記憶または光重合化コイルが血管内閉塞デバイスとして用いられることである。

【0039】

【実施例】

本発明は脳内の血管の血塊によって生じる虚血ストローク、または動脈瘤蜘蛛膜下出血により生じる出血ストロークを含む、ストロークを治療または予防する際に有用な血管内薄膜デバイスを提供する。これらデバイスはまた、例えば気管、食道、結腸、および頭蓋外管等の他の身体領域を治療し、開通性を回復させるために用いられる。

本発明による血管内薄膜デバイスは、虚血および出血ストロークを治療するため種々の形態で製造される。

【0040】

薄膜デバイスは管腔内スリーブの形であり、側壁動脈瘤配置、穴切開および紡錘状動脈瘤、ならびに管腔内再構成によってアテローム性動脈硬化症の焦点領域を治療する。薄膜スリーブは形状記憶合金、またはモノマーおよび生物学的適合性エンベロープに入れた触媒混合物の薄膜から構成できる。薄膜スリーブは任意の分離できる供給プラットフォームに限られた隣接する末端の折り畳みできるリングによって連結される。

薄膜スリーブは管のカーブに沿って配置を改善するように区分される。区分内アタッチメントの形状は最適に局部血管構造に合うようにする。アタッチメントの形状は直線、らせん、または二重らせんアタッチメントを含む。

薄膜スリーブは分岐嚢状動脈瘤を治療するためにY字形である。または、薄膜スリーブは任意のロッギングタブをもつ巻いたスリーブ形状である。

薄膜スリーブは部分的スリーブであり、1以上のリングをもつ。リングは開放または部分的に重なった形状である。部分スリーブは親管の動脈瘤入り口の穴に位置するように動脈瘤首閉鎖の表面にある。リングは親管内の適所にデバイスを確保する。

上記スリーブの形状はすべて穿孔しまたは窓をあけ、部分的に窓をあけ、または完全に窓を開けられる。

薄膜スリーブは隣接する折りたためるリングに接合した穿孔しまたは窓をあけた閉鎖スリーブとして構成でき、末端塞栓防止デバイスを作る。閉鎖したスリーブ形状は隣接する折り畳みできるリング、または血塊回収を行うためのパラシュー

ト形状の複合アタッチメント支柱によって巻き付けられる。

【0041】

他の形状では、末端の折りたためるリングは隣接する折りたためるリングよりも直径がかなり大きく、漏斗形をつくる。この形状は動脈瘤内閉塞によって分岐囊状動脈瘤を治療できる。隣接するリングからの流れは一方向バルブで制御されオイル、ポリマー、およびヒドロゲルを含む種々の動脈瘤容積充填物質を導入する。

【0042】

本発明はまた薄膜動脈瘤閉塞デバイスを含む。1実施例では、薄膜動脈瘤デバイスは半球状である。半球形状は単一膜または部分的に覆う複合膜からなる。各半球体は固体または中空の供給プラットフォームをもつ。

他の実施例では、動脈瘤閉塞デバイスは隣接する固体メンブランおよび末端の穿孔しまたは窓をあけたメンブランを有する薄膜球体を含む。このデバイスは固体供給プラットフォームまたは中空供給プラットフォームを持つことができる。

薄膜動脈瘤閉塞デバイスのすべては固有の動脈瘤容積充填物質を組み込むことができ、または外来の動脈瘤容積充填物質を導入できる。中空供給プラットフォームは任意の一方向バルブをもち、この容積充填物質を入れる。デバイスは分腔できまたは動脈瘤排除のため移植することができ、または治療中に血管内動脈瘤首を改造するための非移植デバイスでもよい。

薄膜デバイスが形状記憶合金から作られるとき、形状記憶は供給系内に低温液体を吹き込んで制御される。

【0043】

血管内薄膜デバイス用物質

血管内薄膜デバイスは血管内移植組織として働くので、デバイスとホスト管との間の機械的適合性は重大である。デバイスをデザインする際に用いられる物質は管腔の機械的特性にできるだけ良く似ていることである。自然の組織と人工の物質との間で機械的性質が大きく異なる場合、高いストレスと緊張が取付け部位に現れ、移植の材料不適合と機能不全が起きる。移植物質の最適な機械的性質は接触する組織の十分な知識がある場合にのみ明記される。

管移植片とホスト動脈との間の機械的性質によって生じるミスマッチは局所ストレスの集中と流障害を生じ、ホスト動脈が裂け、局所血栓、その他の複雑な状況となる。これらの問題点は、特に直径の小さい移植片では致命的である。動脈移植片の臨床経験および長期の動物実験はそれらのコンプライアンス（弾性）および開通率との間に関わり合いの相関関係があることを示した。高い開通率はホスト動脈にマッチするコンプライアンスをもつ物質に対して得られる。これらの結果は物質の機械的適合性が移植実行に重要な役割をもち、管移植片に用いられる物質が正常な血流力学を保持するように十分に弾性があり曲げやすく、過伸長や疲労破壊に耐えるように充分に強く耐久性がなければならない。

【 0 0 4 4 】

本発明はホスト管の機械的特性に合う種々の物質の血管内薄膜デバイスを提供する。

1 実施例では、形状記憶および超弾性をもつ物質から作られた生物学的に適合できる薄膜を用いて、血管内薄膜デバイスを形成する。これら物質は強い高温形態（オーステナイト）から弱い低温形態（マルテンサイト）に冷却するとき、結晶構造で相転移を受ける。この相転移は、物質には固有であり、これら物質の独特な性質による。

これら望ましい性質は形状記憶と超弾性を含む。形状記憶合金はそのマルテンサイト形態であるとき、容易に新しい形状に変形する。しかし、合金がその転移温度により加熱されると、オーステナイトに変わり、その前の形状に大きい力で修復する。この過程は形状記憶として知られている（Perkins et al, in Engineering Aspects of Shape Memory Alloys, Duerig et al (eds.), Butterworth-Heinemann, pp. 195-206, 1990）。複数の研究者は合金がその高温形態を記憶している温度は合金組成の僅かな変化で調整できることを示した。これら独特の合金はまた変形温度より僅かに高い温度で変形する場合に超弾性挙動を示す。この効果はその正常温度以上で若干マルテンサイトの応力誘発形態によって生じる。それはその正常温度以上に形成されたのでマルテンサイトは応力が除かれるとすぐに奇形でないオーステナイトに戻る。この性質はこれら合金にゴム状の弾性を与える。

【0045】

ニッケルチタニウムを形状記憶合金として用いると、マルテンサイト状態はかなり弱く10,000-20,000psiの応力で変形する。さらに、マルテンサイト状態で合金は8%の回復可能なひずみまで吸収できる (Yinong et al, Acta Metallurgica 38:1321-1326, 1990)。さらに強いオーステナイト状態では、変形応力は35,000-100,000psiまで上がる。合金の両方の形態では、破壊までの伸長は25%で起こり、引っ張り強さは200,000psiまでである。立証された生物学的な適合性とこの物質の極端な耐腐食性は医療デバイスに用いるのに大いに適している (Caslman et al, in Biocompatibility of Clinical Implant Materials, Vol. 1, Williams (ed.), CRC Press, pp. 129-154, 1981)。

過去数年にわたり、複数の研究者は薄膜の形状での形状記憶合金を製造するプロセスを詳細に論じてきた。ニッケル-チタニウム合金のフィルムは広範囲の厚さの種々の基体に析出できることが示された。そのようなフィルムはシリコンを含む種々の基体で2000オングストロームから50ミクロンまでの範囲の厚さで生成された。得られた物質はその基体から分離するとき、上記のバルクニチノールのそれと似た形状回復特性を示す。これら薄膜は一つの状態から別の状態までシフトするように電氣的に作動される。また、ニチノールの超弾性は医療デバイスのための薄膜デバイスを制作する際に有利に用いることができる。

【0046】

本発明に用いられる形状記憶金属合金組成物は従来から知られているブレンドおよび、ニッケルおよびチタニウムまたは相転移、すなわち、原子、分子または温度変化による格子構造内のイオンの分子再配列、をうける他の金属の混合物を構成する。形状記憶合金の独特な能力はこれら合金が温度変化の直接の結果として形状または外形を変化することである。合金組成物は、他の点では逆転できない分子の配置を妨げることなく、相変化が原子レベルでのみその構造に影響するので、その初期の特に調製された形状を「記憶する」。

【0047】

これら形状記憶合金はそれらの転移温度よりもはるかに計画的に(電氣的にまたは外部から加熱して)過熱されるとき、伸長した温度変形合金形態は収縮しな

りの力を働かせる。温度変形合金組成物は固定した特別の配置で記憶形状記憶となる。その後、その転移温度以下まで冷却されると、合金組成物はつぎに初期の過熱状態での特定形状の固定された「記憶」を保持しながら他の形態に形成される。したがって、これら形状記憶合金組成物は変形可能で熱弾性であるものと認識され、またその各転移温度以上の温度まで温められた結果として用意された記憶形状外形に転ずることができるものと認識される。

【0048】

形状記憶合金は広範囲の医療応用に用いられる。形状記憶効果と性質を示し、従来の合金すべてがパーセンテージが変化するニッケルとチタニウムの異なる混合物からなる、少なくとも20種のこれら合金の処方が従来知られている (Design News, June 21, 1993 issue, pages 73-76)。例えば、異なる形状記憶合金ワイヤの範囲は直径0.001ないし0.10インチのものがCAのアービンのDynalloy社から市販されている。さらに、超弾性の性質をもちワイヤストランドの2以上のアーチによって形成された外科用アンカーは、10%を超えるひずみに耐えられ、MAのノーウッドのMitek Surgical Products 社によって開発された。また、形状記憶合金ワイヤからつくられた血塊フィルターは、MAのボストンのNitinol Medical Technologies 社によって、大静脈のような大きい血管での移植のために市販されている。これら市販の製品は特定の物品の製造によって1以上の形状記憶合金組成の使用を例証するが、形状記憶合金組成物のための従来知られていた性質や特性のさらに一般的なリストはキムの米国特許第5,797,920号に見られ、その全体の内容をここに参考文献として組み込む。

生物学的に適合でき、そして変形でき、熱弾性の形状記憶合金組成物を生じる異なる処方と金属ブレンドのすべては本発明に用いるのに適している。形状記憶合金のすべてはより高温のオーステナイト形状からより低温のマartenサイト形状まで記憶効果を達成するように結晶相変化に依存する。オーステナイト立方相はそれが変形するにつれて非常に通常の合金のように振る舞う。反対に、複合結晶マartenサイト形状は、合金の各部の平均「チルト」またはひずみを変えるため対をなす境界の逆転できる動きによって見出される。全体のひずみは応力を放出することによって、熱的に安定ではないならそれを維持することによって（超弾

性効果)、または変化してオーステナイト形状に戻るよう合金を加熱することによって(形状記憶効果)除去される。

【0049】

形状記憶合金組成物の結晶変換は、定義によって、熱弾性である。すなわち、それは転移温度以下の冷却で一方向に、転移温度以上の加熱で他の方向に進む。温度に対する変形変化の量は、マルテンサイト形状のパーセントまたは一定の応力をかけた部材のひずみとして計測され、温度(℃)の関数でありそれに対して直接プロットされる。一の相(および同定できる形状)から他の相までの変化は一般に狭い温度範囲(しばしば5-10℃)で起きる。逆の変形が起きる前にヒステリシスは起きる。

対になった境界の移動によって適応させたひずみの量は各金属合金ブレンド系で異なる。ニッケル-チタニウム系では、例えば、8%までの逆転可能な張力のひずみが得られる。しかし、長期の使用を保証するには、ひずみは4-5%に制限されることが多い。

【0050】

形状記憶効果の応力-ひずみの挙動は形状記憶効果を説明する際の助けとなる。例えば、マルテンサイトはオーステナイトよりも遥かに変形がやさしい。したがって、オーステナイト形状に戻す変化まで加熱するときよりも少ない力で冷却しながら合金を変形できる。結果として、合金は熱エネルギーを高い力で機械的作業まで変える。

合金が温度相転移を受けるときに記憶される所望の形状を準備し固定するため、記憶された位置と固定された形状で保持しながら合金組成物はまず約500℃(約930°F)まで1時間過熱されなければならない。過熱工程の間に、元の合金ブレンドはいわゆるオーステナイト相に入りニッケルの硬い格子がチタニウム合金によって囲まれる。次いで、合金金属はその転移温度(ニッケルの割合によって変化する)以下に冷却するので、合金組成物はマルテンサイト相をとり、そこでニッケルとチタニウム原子は非常に異なる配列をとり、非常に容易に曲げて変形できる。続いて、変形した金属合金が約25と35℃の間の選択された転移温度範囲まで再加熱されるとき、熱運動が原子に起きてマルテンサイト相にすばやく回復し

、これにより目的の固定した記憶形の形態に復帰する。

【0051】

本発明にしたがって血管内薄膜デバイスおよびインヴィゾの他のデバイスを製造するため、温度転移相が約35℃よりも低いが約25℃よりも高く、好ましくは約30-35℃の範囲で起きるように金属ブレンドおよび処方で形状記憶合金組成物が調製されることが最も好ましい。この好適な転移相温度範囲は約37℃ (98.6° F) の正常温度に維持する人体の要求によって指示され、典型的には正常温度範囲を示し、この規範的な温度基準以上及び/又は以下の1または2℃で変化する。この理由のため、広い温度範囲は約25-35℃であり、好適な温度変化は30-35℃の範囲で起きる。しかし、医薬有用性の安全な限界を確保するため、意図する固定した記憶形状の配置への転移は少なくとも35℃の温度で起きる必要がある。

【0052】

スパッターした合金は独特の機能付与の性質をもつので、形状記憶金属の好適な形状はスパッターしたニッケル-チタニウム合金から作られる。これら性質は小さい曲がりくねった空間で用いるため、特に頭蓋内の循環に用いるため、医療デバイスをデザインし製造できる。形状記憶金属のための好適な厚さは約0.5ないし150ミクロンであり、最適な厚さは約2ないし50ミクロンである。

スパッターしたチタニウムニッケルフィルムはバルクニチノールとはかなり異なり、これらタイプのデバイスに通常用いられる独特の物質である。バルクニチノールは通常その創作時から規則正しい結晶構造にある。それに対して、スパッターしたTiNiフィルムは、析出するとき、アモルファスの無秩序な不規則な微結晶構造を持つ。スパッターしたTiNiフィルムは2ミクロンの薄さであり、三次元結晶格子構造を1ミクロンのオーダーでもつ。バルクニチノールは、他方、150ミクロンの結晶格子構造をもち、したがって150ミクロン以下の厚さでは2次元にその結晶ドメインを制限する。巻いて約50ミクロン以下の厚さに酸エッチングをするとき、バルクニチノールの引っ張りの性質、超弾性の性質、および形状記憶の性質を制限するものがこの構造の制約である。その全体を参考文献としてここに組み込むBuschらの米国特許第5,016,914号に開示されたような、専売のスパッター析出技術を用いて、厚さが50ミクロン以下でバルクニチノールの構造特性のす

べてを保持し注目すべき形状記憶性を示すTiNi管内薄膜デバイスは製造でき、このようにして完全に新規な医薬応用のためのマイクロデバイスを作ることができる。

【0053】

他の実施例では、デバイスは生物学的に適合するエンベロープに覆われた高度に弾性の合成重合物質から構成される。適当な物質は

(1) 4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアナト(MDA)、ポリテトラメチレングリコール(PTMG)、およびポリエチレンオキサイド-ポリジメチルシロキサンポリエチレンオキサイド(PES)から合成されたセグメント微小孔ポリ(エーテルウレタン)；

(2) クーリー-低空隙ウブングクロングラフト；

(3) クーリー-ダブルペロアニットクロングラフト；および

(4) ゴアテックス薄壁拡張PTFEグラフトである。

これら生物学的に適合性のある物質、または他の適当な生物学的に適合性のある物質はホスト動脈の応力-ひずみ関係および引っ張り性質に似ている。子牛の胸大動脈の引っ張り力は 100gm/mm^2 の範囲にある。弾力性のあるポリウレタン管移植グラフト物質はハヤシらによって開発され(J. Bio. Mater. Res.: Applied Biomaterials 23 (A2): 229-244, 1989)、この引っ張り強さに非常に近い。ポリウレタン管移植グラフトの剛性パラメーターは摘出したヒト大腿部動脈の剛性特性にかなり匹敵し摘出したヒト頸動脈と冠動脈のそれらとの間にある。現在臨床用のたいていの市販の管移植グラフト物質はホスト動脈の剛性特性からかなり異なる。

【0054】

本発明の生物学的に適合性のあるエンベロープはホスト管のそれに似た機械的特性をもつ弾力性のある物質から構成される。さらに、生物学的に適合性のあるエンベロープは厚さが約 0.2mm ないし約 0.8mm である。重合するモノマーおよび触媒混合物はエンベロープの薄片の中に含まれる。さらに、生物学的に適合性のあるエンベロープは好ましくは展開後にそのまま血栓症の見込みを減らすように抗トロンボゲン物質を好ましくは注入される。

1 実施例ではポリマー形成ネットワークは感光性アクリレートであり、視覚レーザーまたは紫外線を用いて重合を開始する。好適例では、クラディングした光ファイバーによってスリーブに供給される。スリーブの光重合は薄膜エンベロップ内に組み込まれた裸の光ファイバーフィラメントおよび、中に含まれた開始剤とモノマーのアクリレート感光性混合物の完全な並列によって生じる。これはそのまま管腔内スリーブの形成と硬化となる。活性化後、デバイスは管の管腔の外形に適合させ、その等角の形に維持する。活性化した管腔内スリーブは次にその引き渡しプラットフォームから取り外し、マイクロカテーテルと引き渡しプラットフォームを除く。

【0055】

多くのポリマーが生物学的に適合性があることが見出されそのまま等角の管腔内スリーブに重合できる。本発明による管腔内薄膜デバイスを形成するために用いられるポリマーのための基準は、ポリマー前駆体が上記のような生物学的に適合性のあるエンベロップ形態の部位に導入できるように室温で液体であるかまたは十分に柔軟であり、生物学的に適合性のある等角の管腔内スリーブを形成するようにそのまま重合できることである。この為に用いられる前駆体のタイプは前駆体のいずれのタイプにも、また重合開始剤のいずれのタイプにも限定されない。すなわち、生物学的に適合性のあるポリマーを形成するためそのまま処理し重合するための部位に導入できる任意の前駆体を用いることができる。重合開始剤は前駆体からポリマーを形成するために用いられる任意のタイプの重合開始剤であって良い。このような開始剤はこれに限られないが、可視、赤外および紫外光、X線、熱エネルギー、音エネルギー等を含む放射である。適当な場合には、開始剤は化学触媒であり、前駆体を重合するための所望のスポットに入れる直前またはその時に、前駆体に混合し、加圧、混合、加熱等によって活性化する。

【0056】

アクリレートポリマーはそのようなポリマー物質の1例としてそのまま前駆体から形成することができる。可視レーザー誘発重合、ならびにUV光誘発重合によって形成されたアクリレート網状組織の機械的性質が、反応混合物の初期分子組成の機能として変えられることが示された (Torres-Filho et al., 1994)。さらに

、可塑性アクリレートオリゴマーを網状組織にするモノマーと一緒に重合することにより弾性特性がポリマーの網状組織に加えられる。特に、ナイロン6, 6の添加はポリマー網状組織の弾性の性質を改善する有効な手段であり、したがって管腔内移植のためにさらに融和性にする。光重合過程では、液体モノマーおよびオリゴマーは光開始剤と補開始剤を混合され、硬い網状組織ポリマー構造を照射時に迅速に形成する。

【0057】

他の光重合の例では、生物学的に適合性のあるポリマーはポリエチレングリコールテトラアクリレートを含み、開始剤。例えばトリエタノールアミン、N-ビニルピロリドン、およびエオシンYを用いる生物学的に適合性のある条件下にアルゴンレーザで光り重合される。加水分解できるオリゴマー、例えばオリゴ(D,L-乳酸)またはオリゴ(グリコール酸)を用いて伸長したポリ(エチレングリコール)中央ブロックをもつ同様の光重合化マクロマーもまた用いられる。他の適当なポリマーはThe Polymer Handbook, 3rd Ed. (Wiley, N.Y., 1989)を参照して得られ、その全体をここに組み込む。

【0058】

伝統的には、液体アクリルモノマーおよびオリゴマーは光開始剤および補開始剤と混合し、硬い網状組織ポリマー構造を迅速に照射により形成する。最も一般に用いられる照射源は紫外光および可視光である。

フルオロン染料がアミノ補開始剤とともに、アクリル、ビニル、およびアリル二重結合系を含む二重結合を含むモノマーの重合に有効なフリーラジカル源としてよく用いられる。

【0059】

用いられるポリマーの機械的性質は網状組織の構造変更によって影響される。種々の構造変更の因子には次のものを含む：

- (1) モノマー混合物におけるパーオキシドの存在；
- (2) 多官能アクリレート混合物を開始するために添加されるジアクリレートオリゴマーの量およびタイプ；
- (3) 媒体の初期酸度によるイオン化染料；

(4) ビニルまたはメタクリルのような重合化基を含むシランカップリング剤で処理した表面を任意にもつマイクロメーター無機充填剤の存在。

本発明の管腔内等角スリーブを形成するために用いられるモノマーとオリゴマーの制限しない例は次のものを含む：

- (1) ポリエチレングリコール-400、PEGA-400ジアクリレート；
- (2) トリメチロールプロパントリアクリレート (TMPTA)；
- (3) ジペンタエリトリールペンタアクリレート (DPHPA)；
- (4) ポリブタジエンジアクリレート (PBUA)；
- (5) アクリル化脂肪族ウレタン (PUA)。

【0060】

ポリマーのための光開始剤として用いられる染料を次に示すがこのリストは網羅しているものではない：

- (1) 2, 4-ジヨード-6-ブトキシ-3-フルオロン (DIBF)；
- (2) 2, 4, 5, 7'-テトラヨードフルオロン (TIHF)；
- (3) 2, 7-ジ-6-ブチル (4, 5-ジヨード) フルオロン (DBDIHF)；
- (4) 9-シアノ- (2, 4, 5, 7-テトラヨード) フルオロン (CNTIHF)。

オプシオンの補開始剤、例えば電子供与体は、例えばN、N-ジメチル-2, 6-ジイソプロピルアミンおよびN-フェニルグリシンのようなアミンを含むが、これらに制限するものではない。

【0061】

展開しない状態では、管腔内等角スリーブの形態での薄膜デバイスは有効に前駆体を含む柔らかい折り畳みできる生物学的に適合性のあるエンベロップからなる。エンベロップは取り外しできるガイドワイヤ供給装置に結合した末端の接近した折りたためるリングによって捕縛される。折り畳みできるリングとガイドワイヤ供給装置は形状記憶をもつ高弾性と放射線不透過性物質からなる、このための好適物質はスパッターニッケルチタニウム合金である。等角スリーブはカテーテルから押出されるので、隣接する末端の90°のループを展開しスリーブはその前もってセットされた円筒形状をとる。モノマーは次いで開始力を加えてまたは化学的に重合する。その力による重合は光ファイバースリーブを通して導入され、ま

たはその化学的重合は前駆体の存在で行われる。化学的重合は光ファイバースリーブを通して導入された力によって活性化されるものの1つである。展開した管腔内移植組織の物性は60-160mmHgの生理学的圧の範囲内のホスト管の弾性および引っ張り特性に似ている。予選したサイズの等角スリーブは直径が親管内にぴったり合い長さが循環系から動脈瘤の弱点の領域を有効に排除するようにある。

【0062】

上記のように、デバイススリーブを形成するために用いられるポリマーは機械的にホスト管と適合できなければならない。ポリマーの機械的適合性を試験する1方法は引っ張り強さによる方法である。そのような試験は室温で行われ（完全な湿度の制御をせずに約23℃）、光重合化犬骨形状のサンプルを用いて行われる。これらはNLC-500N加重セルを適合させたL-500機器（Lloyd Instruments, Fareham, England）を用いて行われる。用いたクロスヘッド速度は5.0mm/sであり、サンプルのゲージ長は70.0mmであり、幅は6.0mmである。

【0063】

機器はロイドのDAPMATソフトウェアを備えたMCN-4135TゴールドスターPCで制御される。このデータ分析プログラムはテスト中にサンプルの加重×伸長挙動を直接観察できた。試験終了後、また関心のある種々の物理的パラメーターを、破壊での応力（N/mm²）および破壊での長さ（絶対値mm、相対値％）、最大加重（N）、行った作業（N・mm）および弾性率のヤングモジュール（N/mm²）等を含めて自動的に示した。したがって、当業者は過度の実験なしで閉塞される管の機械的特性を所定のポリマーが持つ場合に容易に決定できる。

【0064】

薄膜スリーブ

この例では、スリーブの形で管腔内薄膜デバイスは管セグメントの管腔内再生のために提供される。図1は展開した状態で形状記憶合金薄膜管腔内スリーブ100の形態での管腔内薄膜デバイスを示す。末端の折り畳みできるリング102および隣接する折り畳みできるリング103を用いて修復すべき管中にスリーブを置き配置する。取り外しできる展開ワイヤ105はスリーブを供給のためのマイクロカテーテル106中に保持する。

図2はそのまま重合化される前に管腔内等角スリーブとして管腔内薄膜デバイスを示す。スリーブを形成するための物質は、生物学的に適合できるエンベロプ204に入れられ、マイクロカテーテル201を通して末端の折り畳みできるリング205と隣接する折り畳みできるリング203をもつエンベロプを囲むことによって放出される。取り外しできる展開ワイヤ202は重合前にそのままリングを保持する。光ファイバフィラメント206は取り外しできる展開ワイヤに沿って送られ等角の管腔内スリーブを形成するための前駆体を重合化するように適当な開始刺激を割り当てる。

等角スリーブの形態での管腔内薄膜デバイスは任意のタイプの適当な薄膜、好ましくは極薄い形状記憶合金薄膜スリーブから作られる。図5はインヴィゾでの区画した形状記憶合金薄膜スリーブ501を示す。区画は管の形状を良く捕獲するのに最適である。

【0065】

穿孔した（窓の開いた）薄膜スリーブ

管腔内薄膜デバイスは親の管内に展開されると、動脈瘤の弱い領域がデバイスの存在で補強される。しかしそこには、隣接した貫通動脈または管枝の灌流を干渉するデバイスの配置によって生じる周囲の管腔内ライニングがある。この場合には、穿孔した（窓の開いた）管腔内スリーブの形態でのデバイスが示され；穿孔は血を動脈瘤管腔に近い貫通動脈に流す。その位置で穿孔したスリーブを用いると、スリーブ内の穿孔を通して動脈瘤管腔のカテーテル化が行われコイルで動脈瘤管腔を閉塞する。

スリーブの部分的な非周囲の穿孔は動脈瘤囊のオリフィスを閉鎖しながら管の近接する枝を通して灌流させるために有用である。

図15は末端および隣接する折り畳みできるリングによって制限された穿孔した区分したSMA薄膜スリーブを示す。穿孔は穿孔した動脈に血流を行かせない。区分はカーブした管セグメント内に等角配置を可能にする。セグメント内のアタッチメントは直線または螺旋パターンのような、湾曲に沿って最適に配置できるように任意のパターンでよい。

図4は展開した状態で穿孔した管腔内等角スリーブの形態での血管内薄膜デバイ

スを示す。スリーブを形成する材料は生物学的に適合できるエンベロップ404に入られ、ミクロカテーテルを通して末端の折り畳みできるリング405および隣接する折り畳みできるリング403をもつエンベロップを囲むことによって送られる。取り外しできる展開ワイヤ402はリングをその位置で重合前に保持する。光ファイバフィラメント406は前駆体を重合し等角管腔内スリーブを形成するための適当な開始エネルギーを割り当てるように取り外しできる展開ワイヤとともに送られる。

【0066】

任意の連結タブをもつ巻いた薄膜スリーブ

この実施例では、図7に示すように、巻いた穿孔薄膜スリーブ700の形状での血管内薄膜デバイスが管束縛の外側に展開した状態で示される。穿孔した薄膜スリーブ700は任意のロックングタブ701を備え、図3に示すように、心棒または被覆カテーテル302の周りに小さい直径の形態に巻き、小さい直径の血管に導入できるようにする。スリーブが展開部に達したとき、束縛した鞘を除きまたは心棒を押し出し、巻いたスリーブの形態がはぐれて、これによりそのまま血管の管腔径に適合させる。

【0067】

部分薄膜スリーブ

また薄膜スリーブは部分薄膜スリーブの形状でもよい。図8は動脈瘤首閉鎖表面801を囲む形状記憶薄膜802の開放リングから作られた部分薄膜スリーブを示す。図9は動脈瘤首閉鎖表面901を囲む部分的に重なる薄膜リング902を示す。図10は動脈瘤首閉鎖表面1001を囲む部分的に重なるリング1002からなる穿孔した部分薄膜スリーブを示す。

【0068】

薄膜末端保護デバイス：穿孔した管腔内等角閉鎖スリーブ

種々の開放外科および経皮血管内処置の間に、ステント展開、動脈瘤閉鎖、およびバイパス血管移植を含めて、末端血管床の進行中の灌流を同時に可能にしながら血栓塞栓から末端尿管構造を保護するための臨床上的の必要性がある。この例では、図3に示すように、血管内薄膜デバイスは穿孔し閉鎖した形状記憶スリーブ

300の形状を備え、導入するマイクロガイドワイヤアセンブリーに取付けられ、展開マイクロガイドワイヤ301およびマイクロカテーテル302を含む。穿孔した管腔等角閉鎖スリーブ300は、手術部位に対し管腔末端にマイクロカテーテル302を介して送られる薄膜形状記憶物質を用いて構成された柔軟な折り畳みできるデバイスである。そこでは閉鎖末端管腔内穿孔した「吹き流し」の安定な外形をとるように展開し形状記憶相転移を受ける。薄膜内の穿孔は手術処置に要する時間にかかわらず進行中の末端逆流を可能にする。この柔軟な穿孔した閉鎖端スリーブは隣接する折り畳みできるリング304によってその隣接端にて、そして任意に、「ソックス」の先組の閉鎖した「つまさき」によってその末端にて、境界となる。薄膜メッシュの穿孔は特定の塞栓を閉じ込め末端の塞栓を防ぐために数ミクロン程度の大きさである。

【0069】

血塊回収：穿孔した管腔内等角閉鎖スリーブ

最近の臨床データは頭蓋内動脈の急性閉塞の患者には、動脈内の血塊の迅速な除去が結果を良くするために有効であることを示唆している。現在まで、頭蓋内血塊の除去は初めは血液凝固の阻止と血栓溶解で行われてきた。第一に、多くの患者の血塊組成はウロキナーゼまたはTPAを用いる血栓溶解を実行できない。第二に血塊溶解が成功した場合、血栓溶解剤およびヘパリンの投与前による再灌流出血時に患者の血液凝固を阻止した状態により、末端血管床内の再灌流出血の問題が劇的に大きくなる。第三に、溶解による血塊の除去はさらに、末端の小動脈レベルにあり隣接した管からの側副循環の助けの範囲を越えている管のテリトリイでの小血塊の末端塞栓に起因するようだ。これらの欠点のために、理想的な血塊除去装置は患者の凝固カスケードを混乱させずに頭蓋内血管から血塊を機械的に除去することである。

図12Aおよび12Bに示すように、本発明はマイクロカテーテル1200およびマイクロガイドワイヤ1001を用い閉塞した血管を通る技術を提供する。血管内薄膜デバイスのこの実施例では、マイクロカテーテル1200を用い閉塞した管部分1202に通した後、薄膜血塊回収具1203は血流のないまたは血流の小さい脳脈管構造の領域で血塊1204に対し末端のマイクロカテーテルを通す。開いた(図12A)または展開し

た(図12B)状態で、血塊回収具1203は末端から隣接する位置まで頭蓋内血管の凝固部分を通して引き出される。この引き出しの仕組みでは穿孔し閉鎖したスリーブ1205内に血塊1204を入れる。血塊回収デバイスはマイクロカテーテルのさらに隣接する位置に合わせてもどすので、血塊回収具とマイクロカテーテルの合体は隣接する折り畳みできるリング1206または血塊回収具の牽引支柱を閉鎖し、このようにして血塊回収具内の血塊1204をわなにかけ、マイクロカテーテルと血塊回収具の位置まで、隣接する位置のより大きい直径のガイドカテーテル通って尿管構造から安全に除去できる。処置の終わりに、塞栓からの末端保護がもう必要ない時は、マイクロカテーテルが導入マイクロガイドワイヤ1205を越えて隣接する折りたたみできるリング1204のすぐ向こうに進み、「ソックス」の開放端がしっかり閉められ、これによって閉鎖した「ソックス」内の粒状の塞栓を抜き取る。管腔内閉鎖スリーブとマイクロカテーテルのアセンブリは次にガイドカテーテルにユニットとして収縮し、患者から安全に除去される。

【0070】

図13Aと13Bはパラシュート形状の血塊回収具の形の血管内薄膜デバイスの他の実施例を示す。この例では、マイクロカテーテル1300を用い閉塞血管部分1302に通した後、薄膜血塊回収具1303は血流のないまたは血流の小さい脳脈管構造の領域で血塊1304に対し末端のマイクロカテーテルを通す。開いた(図13A)または展開した(図13B)状態で、血塊回収具1303は末端から隣接する位置まで頭蓋内血管の凝固部分を通して引き出される。この引き出しの仕組みでは穿孔し閉鎖したスリーブ1305内に血塊1304を入れる。血塊回収デバイスはマイクロカテーテルのさらに隣接する位置に合わせてもどすので、血塊回収具とマイクロカテーテルの合体は血塊の周りで回収具を閉鎖し、マイクロカテーテルと血塊回収具の位置まで、隣接する位置のより大きい直径のガイドカテーテル通って尿管構造から安全に除去できる。

【0071】

管腔内Yスリーブ

動脈瘤が分岐動脈瘤である場合、管腔内等角スリーブデバイスは必要に応じて変更できる。動脈瘤が血管分岐に生じたとき、血流は隣接する血管、および分岐を

越えて末端の枝管に存在しなければならない。動脈瘤首をまだ塞いでいる間にこの流れを保存し動脈瘤管腔を循環から除くために、Y字形の管腔内スリーブの形で血管内薄膜スリーブを展開し、隣接する血管から血流を分岐を越えて末端枝血管に向け、同時に循環から動脈瘤管腔を排除することができる。

図6は分岐動脈瘤602内の位置での管腔内Yスリーブ601を示す。

【0072】

漏斗状動脈瘤内閉鎖デバイス

管腔内等角スリーブデバイスはまた分岐動脈瘤を治療するため漏斗状に変更することができる。この形態では、末端閉塞リングは隣接する折り畳みできるリングよりもかなり直径が大きい（約20倍までの大きさである）。等角漏斗を展開するため、動脈瘤管腔はカテーテルを入れられ等角漏斗はカテーテルから押出される。漏斗の形態はより大きい末端の折り畳みできるリングが幅広い首の分岐動脈瘤の首よりも若干大きいものである。隣接する折り畳みできるリングはマイクロカテーテルの直径にサイズが似ている。一旦展開すると、管腔内等角漏斗は重合したまたは、漏斗が幅広い首の動脈瘤内にあるようにそのまま形状記憶を働かせる。漏斗が回ったりまたは動脈瘤の管腔に末端移動しないように、ポリマーコイル、白金コイル、または他のタイプの動脈瘤閉塞デバイスを漏斗に通して押出し動脈瘤容積を満たす。コイル充填動脈瘤は漏斗に放射状の引っ張りを加え、漏斗の安定な位置を維持し、動脈瘤の首に対し安全に確保する。押出したコイルの末端は隣接する折り畳みできるリング内にきちんとフィットし、動脈瘤をシールし、親血管内の血流の保護を維持しながら循環からそれを排除する。

漏斗は好ましくは薄膜の形で形状記憶物質から作る。薄膜漏斗は1の状態から他の状態までシフトするように作動させることができる。

【0073】

図17Aは幅広い首の分岐動脈瘤1710を示す。図17Bは部分的に重なる薄膜メンブラン1701からなる形状記憶合金動脈瘤閉塞デバイスの形の血管内薄膜デバイスを示す。図17Bはデバイスを固体引き渡しガイドワイヤ1702に乗せてマイクロカテーテルから押出す際の展開状態を示す。区分した動脈瘤閉塞デバイスの部分的に重なるメンブランはマイクロカテーテルから押出す際に広がる。区分した半球の

凹所内にはぎっしり詰まった形状記憶物質1705がある。

図17Cは解明するための形状記憶物質1706をトリガーとなる刺激物が生成した後、動脈瘤容量を充填し、適所に区分した半球体1701を保持するデバイスの展開状態を示す。動脈瘤閉塞デバイスを確保後、取り外しゾーン1704で固体供給ガイドワイヤからデバイスを取り外す。

図17Dは動脈瘤閉塞デバイスの展開していない状態を示す。折り畳み重ねた状態では、デバイス輪部はマイクロカテーテルを通して動脈瘤に導入できるようにある。

【0074】

図18Aはそれそのものの状態で幅広い首分岐動脈瘤1810を示す。図18Bは中空供給ガイドワイヤ1802に取付けた折り畳み薄膜メンブラン1801からなる形状記憶合金部分の形状での動脈瘤薄膜デバイスを示す。図18Bはデバイスをマイクロカテーテル1803から押し出し動脈瘤管腔の穴を閉塞するように動脈瘤1810内に広げる展開状態を示す。続いて、中空供給ガイドワイヤ1802を通して、コイルまたは他の動脈瘤閉塞デバイス1804を導入し動脈瘤容積を充填し、これにより其処で折りたたむ区分半球体に放射状の力を加える。

図18Cは動脈瘤容量を閉塞し中空供給ガイドワイヤから取り外した後のデバイス1801の展開状態を示す。動脈瘤容量1818はコイルまたはヒドロゲル等で充填される。

図18Dは区分した形状記憶半球体の展開していない状態を示す。折り畳み重ねた状態では、デバイスの輪部はマイクロカテーテルを通して動脈瘤管腔に導入できるようにする。

【0075】

図19は単一メンブランからなる形状記憶薄膜球体動脈瘤閉塞デバイスを示す。幅広い首分岐動脈瘤1900はその基の状態で図19Aに示す。図19Bは展開した状態を示し、穿孔したメンブラン末端半球体1903および、嵩張らない形状記憶物質1902を囲む固体メンブラン隣接半球体を含む。分離するゾーンは1905に設けられ、はぐれた形状記憶物質1908が動脈瘤容量を満たすデバイスの展開状態を示す。重ね合せるコイルは本発明の血管内薄膜デバイスの一部であることができる。こ

れらコイルは2つのフィラメントからなる中央コアをもつ：一つは開始剤エネルギーの伝達のための光学ファイバーフィラメントおよび他の1つは白金やニチノールのような形状記憶の性質をもつフィラメントである。このコアは、中心光学ファイバーフィラメントを介して送られる開始剤への照射の際に重合をうけられるモノマー-触媒混合物によって被覆される。コイルは薄い生物学的に適合できるメンブランに入れられる。その最初の形態では、コイルは直径が0.001-0.1cm、可変長が1-40cmである。その二次形態では、管または動脈瘤管腔内で複合形状をとり、この形状は重合後に維持される。

【0076】

薄膜動脈瘤漏斗

図14A-14Dは薄膜漏斗の形態での形状合金動脈瘤薄膜デバイスを示す。図14Aは、その元の状態での幅広い首の分岐動脈瘤が1400に示される。展開状態では、押し出しコイルまたはヒドロゲル1402は緻密な状態である。形状記憶合金薄膜漏斗1403はマイクロカテーテル1406を通して供給するためマイクロカテーテル1406に取付ける。この展開状態では、図14Cに示され、コイルまたはヒドロゲル物質1405は動脈瘤容量を充填する、閉鎖した一方バルブ1407はコイルまたはヒドロゲルを動脈瘤内に保持する。

【0077】

図15Aは元の状態1501での幅広い首の分岐動脈瘤を示す。図15Bは分岐動脈瘤1501内の管腔内等角ポリマー漏斗1503の形態での血管内薄膜デバイスの位置決めを示す。押し出しポリマーコイル1504はマイクロカテーテルによって動脈瘤に押出される。図15Cは動脈瘤容量1501がポリマーコイル1505で充填されている展開状態の管腔内等角ポリマー漏斗を示し、動脈瘤の底は管腔内等角漏斗1507の底でポリマープラグ1506で閉じられる。

【0078】

薄膜動脈瘤閉塞デバイス

図16A-16Dは単一の薄膜メンブラン1601からなる形状記憶合金閉塞デバイスの形態での血管内薄膜動脈瘤閉塞デバイスを示す。図16Bはデバイスが固体供給ガイドワイヤ1602に取付けられマイクロカテーテル1603から押出される展開状態

を示す。半球体の凹所内にコンパクトな形状記憶物質1604のセグメントがある。

図16Cは引き金となる刺激が、動脈瘤容量を充填しそこに半球体デバイスを保持する形状記憶物質を通さないようにした後の、デバイスの展開状態を示す。動脈閉塞デバイスの位置を確保した後、デバイスをその固体供給ガイドワイヤから取り外す。

図16Dは形状記憶合金動脈瘤閉塞デバイスの展開していない状態を示す。折りたたまれ重ねられた状態では、デバイスの輪郭はマイクロカテーテルを通して動脈瘤に導入できるようにある。

【0079】

末端栓塞防止デバイス

図11は展開した状態で穿孔した管腔内等角閉鎖スリーブの形態での血管内薄膜塞栓防止デバイス1100を示す。デバイスは取り外しできないマイクロガイドワイヤ1101に取付けられる。デバイスはマイクロカテーテル1102を介して手術部位に対し末端の血管管腔に導入される。マイクロカテーテルから押出す際に、隣接する折り畳みできるリング1104は広げ血管の内径に従って一定の大きさに作られる。穿孔した形状記憶薄膜閉鎖スリーブ1100は隣接するリングに取付けられる。小さい粒状の塞栓を閉じ込め末端塞栓を防止するため穿孔の大きさはミクロンのオーダーである（すなわち、0.1-500ミクロン）。血管形成のような手術の最後に、もはや末端の保護が必要ではないとき、隣接する折り畳みできるリングの位置までマイクロカテーテルをもってきて、マイクロカテーテルの穴で締めて閉じる。マイクロカテーテルと閉鎖スリーブアセンブリは次にガイドのカテーテルに引き入れて1ユニットとして取り除かれる。全体のアセンブリは閉じ込めた塞栓を含め、安全に患者から除かれる。

【0080】

展開方法

本発明で用いられる展開方法の例は、アンブルツ「ガンの首」を含む本発明に用いられる展開方法の例では罫にかけミクロの罫にかける。これらデバイスはニチノールから作られ、心臓血管系内の物を操作できる柔軟性をもつ。

血管系を治療するためのカテーテルおよび取り外しできるワイヤの例はGuglielmi

i et al, 米国特許第5,354,295に記載され、ここに参考文献としてその全体の内容を組み込む。この場合にはワイヤはテフロン（登録商標）で絶縁したステンレス鋼である。ワイヤは直径が約0.010-0.020インチ（0.254-0.508mm）である。1実施例では、ガイドワイヤはその末端で先細になっておりワイヤの長さ方向に沿って伸びている直径が縮まった区域を結合する円錐形部位を形成する。直径が縮まったこの区域は次に最初の結合位置から始まり第二の結合位置で終わる薄い糸状の部位に次第に狭まる。

本発明では、前駆体を重合するためのエネルギーはカテーテルを通して、好ましくは放射光用の光ファイバーアセンブリを通して与えられる。光ファイバーは、前駆体を重合するためエネルギーを向けるように形成された生物学的に適合できるスリーブ内に埋め込まれる。好ましくは、エネルギーの均一なパターンが生成される。管腔内等角スリーブまたはトンネルを形成するため前駆体を完全に重合するように、光ファイバーは一般に均一なパターンで外側にエネルギーを向けるように形成される。

本発明の他の利点は、比較的限られた範囲の血管内径があるので、殆ど全部の患者のために既成の等角スリーブ前駆体を選択して用いることができる。したがって、各患者のために等角スリーブをそれぞれ組み立てる必要がない。

【0081】

他の応用

本発明の血管内薄膜デバイスは特に頭蓋内動脈瘤を治療するため特に良く適合しているが、本発明のデバイスは頭蓋外循環での動脈瘤、ならびに動脈-静脈フィステルの血管内修復の治療に用いられる。また、デバイスは侵略する腫瘍または感染症によって危険にさらされる頭蓋外の血管セグメントの管腔再生に用いられる。デバイスはまた尿管内膜増殖、および血管形成に続く再狭窄を防ぐために用いられる。さらに、デバイスは部分の管腔再構成、および気管、食道、胆管等を含めて、体内の種々の中空器官系を支持するために用いられる。

適当な場合には生物活性の薬剤をデバイスに組み込むことができる。この場合には、デバイスを作る前駆体物質は、そのまま修復デバイスを形成するため重合化される生物分解するモノマーと、生物活性成分とを混合する。生物分解できるポ

リマーが減成すると、デバイスの部位に生物活性成分を放出する。

【0082】

活性成分を放出する血管内薄膜デバイスを形成するための血管内薄膜デバイスを形成するための前駆体と混合する好適なポリマーはポリラクチド／ポリグリコリド族中のポリエステルである。これらポリマーは多くの理由のため薬剤供給および組織再生分野においてたくさんの注意をうけた。それらは20年以上も手術縫合に用いられ、Food and Drug Administration に認可され、長い有望な臨床記録をもっている。広範囲の物性と減成時間はラクチド／グリコリドコポリマーのモノマー比を変えて達成できる：ポリ-L-乳酸（PLLA）およびポリグリコール酸（PGA）は高度の結晶性および比較的遅い減成を示すが、PLLAおよびPGA、PLGAsのコポリマーはアモルファスであり急速に減成する。基本的には修復デバイスに混合することができる生物活性剤には制限がないが、スプレイ乾燥、噴霧化、粉碎または他の標準法を用いて処理できる物質、エマルジョン、微粒子、リソソームまたは他の小粒子に形成される物質、化学的に安定でポリマーマトリックス中に生物活性を保持する物質が好ましい。生物活性剤はまた基本的に構造的役割をもつ化合物、例えば、骨再生のためのマトリックス中のヒドロキシアパタイト結晶を含む。粒子のサイズは修復デバイスを作るために用いるポリマー粒子の粒径よりも大きいまたは小さい。

【0083】

このような生物活性物質は一般にタンパク質およびペプチド、核酸、多糖類、脂質、および非タンパク質有機および無機化合物を含み、ここでは特に述べない限り「生物活性剤」と呼ぶ。これら物質は、これに限らないが、抗炎症剤、抗微生物、抗癌剤、抗ウイルス剤、ホルモン、抗酸化剤、チャネルブロッカー、およびワクチンを含む生物効果をもつ。また空気のような生物効果を与えない物質、バリウムのような放射線不透過性物質、または他の結像剤を組み込むことができる。

生物活性剤は、そのまま前駆体を重合する前に生物活性剤と生物減成モノマーを前駆体に添加してデバイスに組み込むことができる。

【0084】

前記特定例は、現在の知識を応用して、容易に変更および／または過度の実験なしに一般的な概念から逸脱しないでそのような特定例を採用できる本発明の一般の性質を完全に示すであろうし、したがってそのような採用および変更は開示した実施例の同等の範囲を意図するものである。ここに用いられた術語または用語は記述のためであり制限するものではないことを理解すべきである。手段、材料、および種々の開示された機能を実施するための工程は本発明の範囲から逸脱することなく種々の変更を加えることができる。したがって明細書中及び／又は請求の範囲に見られるような機能的表現に続く「のための手段」および「に対する手段」の表現は構造的、物理的、化学的または電気部材または構造的のいずれも、または現在又は未来に列挙した機能を実施する方法工程のいずれも限定しカバーするつもりであり、上記明細書に開示された実施例に厳密に等しいか等しくなくとも、すなわち、同じ機能を実施するための他の手段又は工程を使用でき；そしてそのような表現は最も幅広い解釈を与えることを意図する。

ここに引用された参考文献はその全体を参考文献として組み込む。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】図面の簡単な説明

【補正方法】変更

【補正内容】

【図面の簡単な説明】

【図１】FIG. 1は配備された状態での形状記憶合金薄膜スリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。FIG. 2は配備された状態での管腔内等角ポリマースリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図２】FIG. 3は配備された状態での穿孔または窓のある区分した形状記憶合金薄膜スリーブデバイスの形状での血管内薄膜デバイスを示す。FIG. 4は配備された状態での穿孔または窓のある管腔内分岐ポリマースリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図３】FIG. 5はインヴィンヴォでの区画した形状記憶薄膜スリーブの形状の血管内薄膜デバイスを示す。FIG. 6は分岐した動脈瘤内に配備された分岐したYスリ

ープの形状の血管内薄膜デバイスを示す。

【図4】FIG. 7は管束縛物の外側に配備された状態での穿孔または窓のある回転したSMA薄膜スリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図5】FIG. 8は部分薄膜スリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図6】FIG. 9は部分的に重なるリングをもつ部分薄膜スリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図7】FIG. 10は部分的に重なるリングによって形成された穿孔した(窓のある)部分薄膜スリーブの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図8】FIG. 11は配備された状態での穿孔または窓のある管腔内等角閉鎖スリーブとして描いた末端血栓予防デバイスの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図9】FIG. 12Aは血塊回収の形状での血管内薄膜デバイスおよびその配備法を示す。FIG. 12Bはマイクロカテーテル先端に適合するように閉塞血管部分を通して引き出されるFIG. 12Aのデバイスを示す。

【図10】FIG. 13Aと13Bはパラシュート形状の血塊回収の形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図11】FIG. 14A-14Cは薄膜漏斗の形状での形状記憶合金血管内薄膜デバイスを示す。

【図12】FIG. 15Aは幅広い首の分岐動脈瘤のもとの状態を示す。FIG. 15Bは幅広い首の分岐動脈瘤の管腔内等角ボリマー漏斗の形状での血管内薄膜デバイスのための配備状態を示す。FIG. 15Cは幅広い首の分岐動脈瘤での血管内薄膜デバイスのための配備状態を示す。

【図13】FIG. 16A-16Dは単一の薄膜メンブランから構成された形状記憶動脈瘤閉塞デバイスの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図14】FIG. 17A-17Dは固体供給ガイドワイヤを用い部分的に重なる薄膜メンブランから構成された形状記憶動脈瘤閉鎖デバイスの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図15】FIG. 18A-18Dは中空供給ガイドワイヤを用い部分的に重なる薄膜メンブランから構成された形状記憶動脈瘤閉鎖デバイスの形状での血管内薄膜デバイスを示す。

【図16】FIG.19A-19Dは単一メンブランから構成された形状記憶合金血管内薄膜デバイスを示す。

【符号の説明】

100：薄膜管腔内スリーブ、102：末端の折りたためるリング、103：隣接する折りたためるリング、106：マイクロカテーテル、204：生物学的に適合するエンベロップ、203：隣接する折り畳みできるリング、202：取り外せるワイヤ、206：ファイバー光学フィラメント、300：形状記憶スリーブ、301：マイクロガイドワイヤ、302：マイクロカテーテル、304：リング、402：展開ワイヤ、403：リング、404：エンベロップ、405：リング、406：光ファイバーフィラメント、501：形状記憶合金薄膜スリーブ、601：動脈瘤スリーブ、602：分岐動脈瘤、700：巻いた穿孔薄膜スリーブ、701：ロッキングタブ、801：動脈瘤首閉鎖表面、802：形状記憶薄膜、901：動脈瘤首閉鎖表面、902：薄膜リング、1001：動脈瘤首閉鎖表面、1002：部分的に重なるリング、1100：血管内薄膜塞栓防止デバイス、1101：マイクロガイドワイヤ、1102：マイクロカテーテル、1104：折り畳みできるリング、1200：マイクロカテーテル、1202：管部分、1203：薄膜血塊回収具、1204：血塊、1205：スリーブ、1206：リング、1300：マイクロカテーテル、1302：閉塞血管部分、1303：薄膜血塊回収具、1304：血塊、1305：穿孔し閉鎖したスリーブ、1400：分岐動脈瘤、1402：押し出しコイルまたはヒドロゲル、1403：形状記憶合金薄膜漏斗、1405：コイルまたはヒドロゲル物質、1406：マイクロカテーテル、1407：閉鎖した一方向バルブ、1501：分岐動脈瘤を示す。1503：管腔内等角ポリマー漏斗、1504：押し出しポリマーコイル、1505：ポリマーコイル、1506：ポリマープラグ、1601：薄膜メンブラン、1602：固体供給ガイドワイヤ、1603：マイクロカテーテル、1604：形状記憶物質、1710：分岐動脈瘤、1701：薄膜メンブラン、1702：ガイドワイヤ、1704：取り外しゾーン、1705：形状記憶物質、1706：形状記憶物質、1810：首分岐動脈瘤、1801：折り畳み薄膜メンブラン、1802：中空供給ガイドワイヤ、1803：マイクロカテーテル、1804：コイルまた

は他の動脈瘤閉塞デバイス、1818:動脈瘤容量、1900:幅広い首分岐動脈瘤、1902:形状記憶物質、1903:半球体、1905:分離するゾーン、1908:形状記憶物質。

【 國際調查報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inventor's Application No.
PCT/US 99/12444

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61F2/05 A61F2/01

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indicators, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 211 658 A (CLOUSE MELVIN E) 18 May 1993 (1993-05-18) column 2, line 9 - column 3, line 36 column 6, line 12 - column 6, line 29 column 8, line 22 - line 44 claims; figures	1, 3, 4, 9
X	EP 0 472 731 A (INOUE KANJI) 4 March 1992 (1992-03-04) page 5, line 36 - page 6, line 44 column 8, line 7 - line 27 column 10, line 44 - column 12, line 41 claims; figures	1, 4
P, X	WO 99 02092 A (SCIED LIFE SYSTEMS INC) 21 January 1999 (1999-01-21) page 10, line 19 - page 12, line 9 claims; figures	1, 2

-/-

☒

Further documents are listed in the continuation of this C.

☒

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance

 "B" earlier document(s) published on or after the international
 filing date

 "C" document which may throw doubt on priority claims or
 which is cited to establish the publication date of another
 citation or other special reason (as specified)

 "D" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or
 other means

 "E" document published prior to the international filing date but
 later than the priority date claimed

 "F" later document published after the (international) filing date
 or priority date and not in conflict with the application but
 cited to understand the prior art or to clarify the invention

 "G" document of particular relevance: the claimed invention
 cannot be considered novel or cannot be considered to
 involve an inventive step when the document is taken alone

 "H" document of particular relevance: the claimed invention
 cannot be considered to involve an inventive step when the
 document is combined with one or more other such docu-
 ments, such combination being obvious to a person skilled
 in the art

"I" document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 October 1999

Date of mailing of the international search report

22/10/1999

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.O. Box 6580 Patenzhaus 2
 44-2280 Wi. Friburg
 Tel. (+41-76) 310-2340, Tx. 21 651 400 01,
 Fax: (+41-76) 310-2340

Authorized officer

Kuehne, H-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inform: no Application No
 PCT/US 99/12444

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.
A	WO 97 12562 A (MEDTRONIC INC) 10 April 1997 (1997-04-10) page 42, line 7 -page 46, line 19 claims; figures	1,2,4,5, 9
A	WO 98 11846 A (MICRO THERAPEUTICS INC) 26 March 1998 (1998-03-26) claims; figures	1-11
P,A	WO 99 33443 A (ANGIOGUARD INC) 6 August 1998 (1998-08-06) page 8, line 35 -page 9, line 9 claims; figures	1,3-5
P,A	US 5 800 525 A (GOLDSTEEN DAVID S ET AL) 1 September 1998 (1998-09-01)	1,3-5
A	US 5 354 309 A (SCHNEPP-PESCH WOLFRAM ET AL) 11 October 1994 (1994-10-11) cited in the application claims	1
P,A	US 5 882 444 A (BUDIGINA NATHALY ET AL) 16 March 1999 (1999-03-16) claims	1
A	US 5 410 016 A (HUBBELL JEFFREY A ET AL) 25 April 1995 (1995-04-25) cited in the application claims	1
A	US 5 626 863 A (HUBBELL JEFFREY A ET AL) 6 May 1997 (1997-05-06) cited in the application claims	1
A	US 5 518 680 A (CIMA LINDA G ET AL) 21 May 1996 (1996-05-21) cited in the application claims	1
P,A	US 5 814 064 A (J.M.K. DANIEL ET AL) 29 September 1998 (1998-09-29) cited in the application claims; figures	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 II - International Application No.
 PCT/US 99/12444

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10, 11
 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
 Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal
 body by surgery
2. ☐ Claims Nos.:
 because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such
 an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International Application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all
 searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment
 of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report
 covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is
 restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Continuation on patent family members

International Application No.

PCT/US 99/12444

Patent document class in search report	Publication date	Patent family members	Publication date
US 5211658 A	18-05-1993	AU 2904592 A WO 9308767 A	07-06-1993 13-05-1993
EP 0472731 A	04-03-1992	JP 1883770 C JP 3236836 A JP 6007843 B DE 69112742 D DE 69112742 T AT 127329 T CA 2051424 A EP 0656197 A EP 0656198 A WO 9112047 A	10-11-1994 22-10-1991 02-02-1994 12-10-1995 22-02-1996 15-09-1995 16-08-1991 07-06-1995 07-06-1995 22-08-1991
WO 9902092 A	21-01-1999	US 5951599 A AU 8290498 A	14-09-1999 08-02-1999
WO 9712562 A	10-04-1997	US 5824037 A EP 0855883 A US 5824040 A US 5824042 A	20-10-1998 05-08-1998 20-10-1998 20-10-1998
WO 9811846 A	26-03-1998	AU 4484597 A	14-04-1998
WO 9833443 A	06-08-1998	AU 6052798 A CA 2250777 A EP 0938276 A	25-02-1998 06-08-1998 01-09-1999
US 5800525 A	01-09-1998	NONE	
US 5354309 A	11-10-1994	US 5540713 A CA 2079944 A DE 9116936 U	30-07-1996 12-06-1993 01-09-1994
US 5882444 A	16-03-1999	US 5624508 A AU 2402397 A WO 9849363 A	29-04-1997 24-11-1998 05-11-1998
US 5410016 A	25-04-1995	US 5380536 A US 5468505 A US 5626863 A US 5567435 A AU 673160 B AU 683209 B AU 3780993 A BR 9306038 A BR 9306041 A CA 2117584 A, C CA 2117588 A, C EP 0627911 A EP 0627912 A JP 7506961 T JP 7507056 T NZ 249770 A NZ 251039 A WO 9317669 A WO 9316687 A US 5943743 A	10-01-1995 21-11-1995 06-05-1997 22-10-1996 31-10-1996 06-11-1997 13-09-1993 13-01-1998 18-11-1997 02-09-1993 16-09-1993 14-12-1994 14-12-1994 03-08-1995 03-08-1995 25-09-1996 26-03-1996 16-09-1993 02-09-1993 01-12-1998

Form PCT/ISA210 (patent family member) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 99/12444

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5410016 A		US 5801033 A	01-09-1998
		US 5529914 A	25-06-1996
		AT 154242 T	15-06-1997
		AU 8755791 A	20-05-1992
		DE 69126535 D	17-07-1997
		DE 69126535 T	25-09-1997
		EP 0553195 A	04-08-1993
		ES 2104727 T	16-10-1997
		WO 9206678 A	30-04-1992
		US 5462990 A	31-10-1995
		US 5820082 A	13-10-1998
		US 5627233 A	06-05-1997
		US 5567440 A	22-10-1996
		US 5232984 A	03-08-1995
		US 5849339 A	15-12-1998
US 5626863 A	06-05-1997	US 5410016 A	25-04-1995
		US 5567435 A	22-10-1996
		US 5749958 A	12-05-1998
		US 5468505 A	21-11-1995
		AU 673160 B	31-10-1996
		AU 683209 B	06-11-1997
		AU 3780993 A	13-09-1993
		BR 9306038 A	13-01-1998
		BR 9306041 A	18-11-1997
		CA 2117584 A, C	02-09-1993
		CA 2117588 A, C	16-09-1993
		EP 0627911 A	14-12-1994
		EP 0627912 A	14-12-1994
		JP 7506961 T	03-08-1995
		JP 7507056 T	03-08-1995
		NZ 249770 A	25-09-1996
		NZ 251039 A	26-03-1995
		WO 9317669 A	16-09-1993
		WO 9316687 A	02-09-1993
US 5518680 A	21-05-1996	US 5843743 A	01-12-1998
		US 5801033 A	01-09-1998
		US 5529914 A	25-06-1996
		US 5499562 A	13-02-1996
US 5814064 A	29-09-1998	CA 2173318 A	27-04-1996
		EP 0724428 A	07-08-1996
		JP 2930420 B	03-06-1999
		JP 9502999 T	25-03-1997
		WO 9511007 A	27-04-1995
		US 5869170 A	09-02-1999
US 5814064 A	29-09-1998	EP 0923344 A	23-06-1999
		WO 9838920 A	11-09-1998

Form PCT/ISA/210 (part 1: family member) (July 1998)

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ネルソン、ピーター キム

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10016,
 ニューヨーク, ファースト アベニュー
 560, ニューヨーク ユニバーシティ メ
 ジカル センター

Fターム(参考) 4C097 AA15 BB01 CC01 DD09